

**Darstellung von basisch alkylierten 6-Amino-5.8-
dialkyloxy-2-methyl-chinolin-Verbindungen und
Bis [6-amino-5 oder 8-methoxy-2.4-dimethyl-
chinolyl-(8 oder 5)-oxy]-hexan**

von
Helmut Hettche
aus
München

1972

1972#437

Darstellung von basisch alkylierten 6-Amino-5.8-dialkyloxy-2-methyl-chinolin-Verbindungen und Bis [6-amino-5 oder 8-methoxy-2.4-dimethyl-chinoly]-(8 oder 5)-oxy]-hexan

Der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
zur
Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt
von

Helmut Hettche

aus
München

Als Dissertation genehmigt von der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Tag der mündlichen Prüfung: 12. Juli 1972

Dekan: Universitätsprofessor Dr. K. J a c o b s

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. O. D a n n

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. G. H e s s e

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von August 1968 bis März 1972 im Institut für Angewandte Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg ausgeführt.

Physischer Teil

A. Kontinuierliche Extraktion mit Ethanol

1. Versuchsaufbau

1.1. Beschreibung des Versuchsaufbaus

1.2. Beschreibung des Versuchsaufbaus

1.3. Beschreibung des Versuchsaufbaus

1.4. Beschreibung des Versuchsaufbaus

1.5. Beschreibung des Versuchsaufbaus

1.6. Beschreibung des Versuchsaufbaus

1.7. Beschreibung des Versuchsaufbaus

1.8. Beschreibung des Versuchsaufbaus

1.9. Beschreibung des Versuchsaufbaus

1.10. Beschreibung des Versuchsaufbaus

1.11. Beschreibung des Versuchsaufbaus

1.12. Beschreibung des Versuchsaufbaus

1.13. Beschreibung des Versuchsaufbaus

1.14. Beschreibung des Versuchsaufbaus

1.15. Beschreibung des Versuchsaufbaus

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. O. D a n n, der die Anregung zu dieser Arbeit gab, danke ich herzlich für seine fördernde Unterstützung und das mir stets entgegengebrachte Verständnis.

Für zahlreiche wertvolle Ratschläge danke ich auch Herrn Universitätsdozent Dr. P. N i c k e l.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Zusammenfassung	2
<u>Theoretischer Teil</u>	
A. <u>Konstitution und Wirksamkeit bei plasmodiziden</u>	
<u>Chinolinverbindungen</u>	4
1. Einleitung	4
2. 6-Amino-chinoline	6
2. 1. Variationen der Substituenten in 5- und 8-Stellung	7
2. 2. Bis[6-amino-5 oder 8-methoxy-2,4-dimethyl- chinolyl-(8 oder 5)-oxy]-hexan	13
3. Versuche zur Oxydierbarkeit substituierter 6-Amino-chinoline	15
B. <u>Chemisch-theoretischer Teil</u>	23
Formelschema 1	24
Formelschema 2	28
Formelschema 3	30
Formelschema 4	32
Formelschema 5	34
1. 5,8-Dialkyloxy-chinoline	23
1. 1. 5,8-Dialkyloxy-chinoline mit gleichen Substituenten in 5- und 8-Stellung	23
1. 2. 5,8-Dialkyloxy-chinoline mit verschiedenen Sub- stituenten in 5- und 8-Stellung	25
1. 2. 1. 5-Methoxy-8-alkyloxy-chinoline	25
1. 2. 1. 1. Aus 2-Nitro-4-methoxy-phenol	25
1. 2. 1. 2. Aus 6-Nitro-5,8-dialkyloxy-chinolinen	26
1. 2. 2. 8-Methoxy-5-alkyloxy-chinoline	29

2.	Bis[chinolyl-(5)-oxy] - Verbindungen	31
3.	Bis[chinolyl-(8)-oxy] - Verbindungen	33
4.	Nitrierung substituierter 2,4-Dimethyl-chinoline ..	35
5.	Hydrierung von 6-Nitro-chinolinen	36
6.	Alkylierung der 6-Aminogruppe	36

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben	38
1. <u>5,8-Dialkyloxy-chinoline</u>	43
1.1. <u>5,8-Dialkyloxy-chinoline mit gleichen Alkyloxy-Gruppen</u> <u>in 5- und 8-Stellung</u>	43
Hydrochinon-dibutyläther (1a)	43
Hydrochinon-dioctyläther (1b)	43
1-Nitro-2,5-dibutyloxy-benzol (2a)	44
1-Nitro-2,5-dioctyloxy-benzol (2b)	44
2,5-Dibutyloxy-anilin (3a)	45
2,5-Dioctyloxy-anilin (3b)	45
5,8-Dibutyloxy-2,4-dimethyl-chinolin (4a)	46
5,8-Dioctyloxy-2,4-dimethyl-chinolin (4b)	47
6-Nitro-5,8-dibutyloxy-2,4-dimethyl-chinolin (5a)	48
6-Nitro-5,8-dioctyloxy-2,4-dimethyl-chinolin (5b)	49
6-Amino-5,8-dibutyloxy-2,4-dimethyl-chinolin (6a)	50
6-Amino-5,8-dioctyloxy-2,4-dimethyl-chinolin (6b)	51
6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5,8-dibutyloxy- 2,4-dimethyl-chinolin (7a)	51
Salzbildung mit Naphthalin-1,5-disulfonsäure	52
6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5,8-dioctyloxy- 2,4-dimethyl-chinolin (7b)	53
5,8-Dibutyloxy-chinaldin (8)	54
4-Nitro-2,5-dibutyloxy-acetanilid (9)	55

Versuche zur Darstellung von 6-Nitro-5,8-dibutyloxy-	
chinaldin (10)	56
A) Aus 5,8-Dibutyloxy-chinaldin (8)	56
B) Aus 4-Nitro-2,5-dibutyloxy-acetanilid (9)	57
4-Acetamino-2,5-dibutyloxy-anilin (11)	57
6-Acetamino-4-hydroxy-5,8-dibutyloxy-chinaldin (12) ...	58
4-Chlor-6-acetamino-5,8-dibutyloxy-chinaldin (13)	59
6-Acetamino-5,8-dibutyloxy-chinaldin (14)	60
6-Amino-5,8-dibutyloxy-chinaldin (15)	61
6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5,8-dibutyloxy-	
chinaldin (16)	62
 1.2. <u>5,8-Dialkyloxy-chinoline mit verschiedenen Alkyloxy -</u>	
<u>Gruppen in 5- und 8- Stellung</u>	63
 1.2.1. <u>5-Methoxy-8-alkyloxy-chinoline</u>	63
2-Nitro-4-methoxy-phenol	63
1-Brom-2-(2-methoxy-äthoxy)-äthan	64
1-Nitro-5-methoxy-2-(2-methoxy-äthoxy)-benzol (2c)	64
1-Nitro-5-methoxy-2-[2-(2-methoxy-äthoxy)-äthoxy]-	
benzol (2d)	65
1-Nitro-5-methoxy-2-(2-diäthylamino-äthoxy)-benzol (2e)	66
5-Methoxy-2-(2-methoxy-äthoxy)-anilin (3c)	67
5-Methoxy-2-[2-(2-methoxy-äthoxy)-äthoxy]-anilin (3d)	68
5-Methoxy-2-(2-diäthylamino-äthoxy)-anilin (3e)	68
5-Methoxy-8-(2-methoxy-äthoxy)-2,4-dimethyl-chinolin (4c)	69
5-Methoxy-8-[2-(2-methoxy-äthoxy)-äthoxy]-2,4-	
dimethyl-chinolin (4d)	70
5-Methoxy-8-(2-diäthylamino-äthoxy)-2,4-dimethyl-	
chinolin (4e)	71
6-Nitro-5-methoxy-8-(2-methoxy-äthoxy)-2,4-dimethyl-	
chinolin (5c)	71
6-Nitro-5-methoxy-8-[2-(2-methoxy-äthoxy)-äthoxy]-	
2,4-dimethyl-chinolin (5d)	72

6-Nitro-5-methoxy-8-(2-diäthylamino-äthoxy)-2,4-dimethyl-chinolin (5e)	73
6-Nitro-5-methoxy-8-butyloxy-2,4-dimethyl-chinolin (5f)	74
6-Amino-5-methoxy-8-(2-methoxy-äthoxy)-2,4-dimethyl-chinolin (6c)	75
6-Amino-5-methoxy-8-[2-(2-methoxy-äthoxy)-äthoxy]-2,4-dimethyl-chinolin (6d)	76
6-Amino-5-methoxy-8-(2-diäthylamino-äthoxy)-2,4-dimethyl-chinolin (6e)	76
6-Amino-5-methoxy-8-butyloxy-2,4-dimethyl-chinolin (6f)	77
6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5-methoxy-8-(2-methoxy-äthoxy)-2,4-dimethyl-chinolin (7c)	77
6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5-methoxy-8-[2-(2-methoxy-äthoxy)-äthoxy]-2,4-dimethyl-chinolin (7d)	79
6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5-methoxy-8-(2-diäthylamino-äthoxy)-2,4-dimethyl-chinolin (7e)	80
6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5-methoxy-8-butyloxy-2,4-dimethyl-chinolin (7f)	82
1.2.2. <u>8-Methoxy-5-alkyloxy-chinoline</u>	83
6-Nitro-8-methoxy-5-isopropyloxy-2,4-dimethyl-chinolin (5i)	83
6-Nitro-8-methoxy-5-(2-methoxy-äthoxy)-2,4-dimethyl-chinolin (5j)	84
6-Nitro-8-methoxy-5-[2-(2-methoxy-äthoxy)-äthoxy]-2,4-dimethyl-chinolin (5k)	84
6-Nitro-8-methoxy-5-(2-diäthylamino-äthoxy)-2,4-dimethyl-chinolin (5l)	85
6-Nitro-8-methoxy-5-isopropyloxy-chinaldin (5m)	86
6-Nitro-8-methoxy-5-butyloxy-chinaldin (5n)	87
6-Amino-8-methoxy-5-isopropyloxy-2,4-dimethyl-chinolin (6i)	88

6-Amino-8-methoxy-5-(2-methoxy-äthoxy)-2,4-dimethyl- chinolin (6j)	88
6-Amino-8-methoxy-5-[2-(2-methoxy-äthoxy)-äthoxy] - 2,4-dimethyl-chinolin (6k)	89
6-Amino-8-methoxy-5-(2-diäthylamino-äthoxy)- 2,4-dimethyl-chinolin (6l)	90
Acetylierung zum 6-Acetamino-8-methoxy-5-(2-diäthyl- amino-äthoxy)-2,4-dimethyl-chinolin	90
6-Amino-8-methoxy-5-isopropoxy-chinaldin (6m)	91
6-Amino-8-methoxy-5-butyloxy-chinaldin (6n)	92
6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-8-methoxy- 5-isopropoxy-2,4-dimethyl-chinolin (7i)	93
6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-8-methoxy- 5-(2-methoxy-äthoxy)-2,4-dimethyl-chinolin (7j)	94
6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-8-methoxy- 5-[2-(2-methoxy-äthoxy)-äthoxy] -2,4-dimethyl-chinolin (7k)	95
6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-8-methoxy- 5-(2-diäthylamino-äthoxy)-2,4-dimethyl-chinolin (7l) ...	97
6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-8-methoxy- 5-isopropoxy-chinaldin (7m)	98
6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-8-methoxy- 5-butyloxy-chinaldin (7n)	99

2. <u>Bis[chinolyl-(5)-oxy] - Verbindungen</u>	101
1,6-Bis(3-nitro-4-methoxy-phenoxy)-hexan (17)	101
1,6-Bis(3-amino-4-methoxy-phenoxy)-hexan (18)	102
1,6-Bis [8-methoxy-2,4-dimethyl-chinolyl-(5)-oxy] - hexan (19)	103
1,6-Bis [6-nitro-8-methoxy-2,4-dimethyl-chinolyl-(5)- oxy] -hexan (20)	104
1,6-Bis [6-amino-8-methoxy-2,4-dimethyl-chinolyl-(5)- oxy] -hexan (21)	105

1,6-Bis [6-(4-diäthylamino-1-methyl-butylamino)-8-methoxy-2,4-dimethyl-chinolyl-(8)-oxy] -hexan (22)	105
3. <u>Bis [chinolyl-(8)-oxy] - Verbindungen</u>	107
1,6-Bis (4-chlor-2-nitro-phenoxy)-hexan (23)	107
1,6-Bis (4-chlor-2-amino-phenoxy)-hexan (24)	108
1,6-Bis (4-chlor-2-acetamino-phenoxy)-hexan (25)	109
1,6-Bis (4-chlor-5-nitro-2-acetamino-phenoxy)-hexan (26) ..	109
1,6-Bis (4-chlor-5-nitro-2-amino-phenoxy)-hexan (27) ..	110
1,6-Bis [5-chlor-6-nitro-2,4-dimethyl-chinolyl-(8)-oxy] -hexan (28)	111
1,6-Bis [5-chlor-2,4-dimethyl-chinolyl-(8)-oxy] -hexan (29)	112
1,6-Bis (2-nitro-4-methoxy-phenoxy)-hexan (30)	113
1,6-Bis (2-amino-4-methoxy-phenoxy)-hexan (31)	114
1,6-Bis [5-methoxy-2,4-dimethyl-chinolyl-(8)-oxy] -hexan (32)	115
1,6-Bis [6-nitro-5-methoxy-2,4-dimethyl-chinolyl-(8)-oxy] -hexan (33)	116
a) Durch Nitrierung von 1,6-Bis [5-methoxy-2,4-dimethyl-chinolyl-(8)-oxy] -hexan (32)	116
b) Versuch zur Darstellung aus 1,6-Bis [5-chlor-6-nitro-2,4-dimethyl-chinolyl-(8)-oxy] -hexan (28) ..	117
1,6-Bis [6-amino-5-methoxy-2,4-dimethyl-chinolyl-(8)-oxy] -hexan (34)	118
1,6-Bis [6-(4-diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5-methoxy-2,4-dimethyl-chinolyl-(8)-oxy] -hexan (35) ..	119
Literaturverzeichnis	122

ZUSAMMENFASSUNG

Aus verschiedenen substituierten Arylaminen wurden durch Ringschluß nach A. C o m b e s substituierte Chinoline dargestellt, die durch nachfolgende Nitrierung in 6-Stellung, Reduktion und basische Alkylierung in 6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-2,4-dimethyl-chinolin-Verbindungen überführt wurden, die einerseits sowohl in 5- als auch in 8-Stellung je eine n-Butyloxy- oder n-Octyloxy-Gruppe trugen, andererseits in 5-Stellung eine Methoxy-Gruppe und in 8-Stellung wahlweise eine 2-Methoxy-äthoxy-, eine 2-(2-Methoxy-äthoxy)-äthoxy- oder eine 2-Diäthylamino-äthoxy-Gruppe trugen.

Durch Ringschluß nach M. C o n r a d und L. L i m p a c h wurde aus 4-Acetamino-2,5-dibutyloxy-anilin das 6-Acetamino-4-hydroxy-5,8-dibutyloxy-chinaldin hergestellt, welches nach Austausch der 4-Hydroxy-Gruppe durch Chlor, dessen Entfernung durch katalytische Hydrierung, Entacetylierung der 6-Aminogruppe und deren basische Alkylierung 6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5,8-dibutyloxy-chinaldin ergab.

Umätherung der 5-Alkyloxy-Gruppe in 6-Nitro-5,8-dialkyloxy-chinolin-Verbindungen führte bei nachfolgender Hydrierung der Nitrogruppe und basischer Alkylierung der dabei entstehenden 6-Aminogruppe zu 6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-8-methoxy-chinolin-Verbindungen, die einerseits eine Methylgruppe in 2-Stellung und dabei wahlweise eine Isopropyloxy- oder n-Butyloxy-Gruppe in 5-Stellung, andererseits je eine Methylgruppe in 2- und 4-Stellung und dabei wahlweise eine Isopropyloxy-, 2-Methoxy-äthoxy-, 2-(2-Methoxy-äthoxy)-äthoxy- oder 2-Diäthylamino-äthoxy-Gruppe in 5-Stellung trugen. Die letztgenannte Verbindung war trotz Besitzes zweier basischer Seitenketten gegen Plasmodium vinckei an der Maus wirksam.

Aus substituierten Nitrophenolen wurden durch Umsetzung mit 1,6-Dibromhexan verschiedene 1,6-Bis(nitro-phenoxy)-hexan-Verbindungen dargestellt, die nach Überführung in Arylamine und deren Ringschluß nach C. Beyer oder A. Combes zu 1,6-Bis[5-chlor-6-nitro-2,4-dimethyl-chinolyl-(8)-oxy]-hexan oder 1,6-Bis[5 oder 8-methoxy-2,4-dimethyl-chinolyl-(8 oder 5)-oxy]-hexan umgesetzt wurden. Die letzten beiden Verbindungen wurden nach Nitrierung in 6-Stellung der Chinolinringe, Reduktion der Nitrogruppen und basischer Alkylierung in 1,6-Bis[6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5 oder 8-methoxy-2,4-dimethyl-chinolyl-(8 oder 5)-oxy]-hexan überführt.

Umsetzung von 5-Chlor-8-methoxy-2,4-dimethyl-chinolin mit Hexandiol-1,6 und Natriummethylat ergab in bescheidener Ausbeute 1,6-Bis[5-chlor-2,4-dimethyl-chinolyl-(8)-oxy]-hexan.

Von den synthetisierten Verbindungen wurden die Verteilungskoeffizienten bei einer Verteilung zwischen verschiedenen organischen Phasen und wäßr. Pufferlösung bestimmt.

Bei einer Reihe von Verbindungen wurden erste Versuche zur Feststellung der chemischen Oxydierbarkeit durchgeführt.

THEORETISCHER TEIL

A. Konstitution und Wirksamkeit bei plasmodiziden Chinolin- verbindungen

1. Einleitung

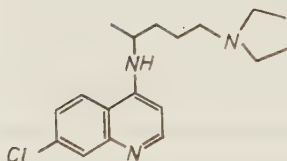
Nach den Angaben ⁸³⁾ der Weltgesundheitsorganisation, WHO, lebten im Jahre 1969 in ursprünglichen Malariagebieten 1,78 Milliarden Menschen. Davon lebten 699 Millionen (39 %) in Gebieten, für die eine Ausrottung der Malaria angenommen wurde und 703 Millionen (40 %) in Gebieten, in denen das von der WHO ausgearbeitete Malaria-Ausrottungsprogramm verschieden weit fortgeschritten war. Die restlichen 376 Millionen Menschen (21 %) lebten in Gebieten, die in das Ausrottungsprogramm noch nicht einbezogen waren.

Zahlreiche Länder, die sich im Zuge der Malaria-Ausrottung schon in der letzten Phase, der sogenannten Konsolidierungsphase, befanden, wurden 1969 wegen der Verschlechterung der Verhältnisse wieder um eine Stufe in die sogenannte Angriffsphase zurückgeworfen ⁸³⁾. Schon 1968 waren schwere Rückfälle aus Ceylon und Indien gemeldet worden ⁸²⁾.

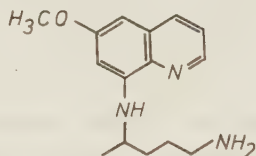
Wenn man davon ausgeht, daß die Anzahl der Malariakranken in der Welt 200 Millionen und die jährliche Sterberate 1 % beträgt, so kommt man zu dem Ergebnis, daß jährlich 2 Millionen Todesfälle durch Malaria zu verzeichnen sind ¹⁷⁾, weshalb Malaria noch immer die bedeutendste menschliche Infektionskrankheit ist.

Die Suche nach neuen Malariamitteln, im 2. Weltkrieg noch mit unerhör-

tem Einsatz vorangetrieben ^{10, 84)}, wurde in den darauffolgenden Jahren fast gänzlich eingestellt. Mit Resochin und Primaquin hatte man Substanzen, die sowohl gegen die exoerythrocytären als auch gegen die erythrocytären Formen der Malariaparasiten wirksam waren. Die Situation war gekennzeichnet durch den Ausspruch, daß man mit diesen synthetischen Mitteln das Problem der Chemotherapie der Malaria praktisch als gelöst



Resochin (R)



Primaquin (R)

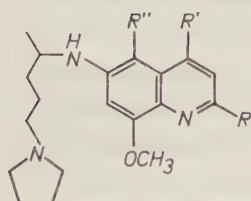
ansehen konnte ³⁴⁾.

Eine entscheidende Wende auf diesem Gebiet brachte nach dem Auftreten von Stämmen, die gegen Paludrin und Pyrimethamin resistent geworden waren ^{56, 69)}, das Auftreten von gegen Resochin resistenten Stämmen von Plasmodium falciparum, dem Erreger der Malaria tropica, in Kolumbien und Venezuela ⁵⁶⁾. Weitere Fälle von Resistenz wurden in anderen Staaten Südamerikas und besonders in Südostasien auf dem Kriegsschauplatz in Vietnam beobachtet ⁷⁸⁾: 1965 war 1 % der eingesetzten Soldaten

trotz wöchentlicher Resochin-Primaquin - Prophylaxe von Malaria befallen und die Anzahl von Soldaten, die wegen Malaria evakuiert werden mußten, war genau so hoch wie die Anzahl von Soldaten, deren Evakuierung auf Grund von Verletzungen erfolgte. Diese Verhältnisse und die Gefahr der Wiedereinschleppung von Malaria in malariefreie Gebiete zwangen besonders in den USA während der letzten Jahre zur erneuten intensiven Beschäftigung mit Malaria ²²⁾.

2. 6-Amino-chinoline

Tabelle 1



I	R = H	R' = H	R'' = H
II	R = H	R' = H	R'' = OCH ₃
III	R = CH ₃	R' = H	R'' = OCH ₃
IV	R = CH ₃	R' = CH ₃	R'' = OCH ₃
V	R = CH ₃	R' = OCH ₃	R'' = OCH ₃

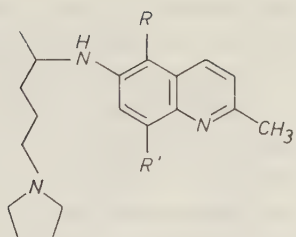
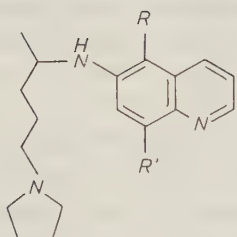
Bei den Arbeiten über 4- und 8-Aminochinoline war von F. Schönhöfer auch eine 6-Aminochinolin-Verbindung (Verbindung I, Tabelle 1) dargestellt worden ⁷¹⁾. Wegen ihrer geringen Wirksamkeit wurden 6-Aminochinoline jedoch damals zunächst nicht weiter untersucht; so finden sich in den Sammelwerken von Wiselogle ⁸⁴⁾ und Coatney ¹⁰⁾ nur drei verschiedene 6-Aminochinoline, 6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butyl-amino)-chinolin (SN 11.529), 6-(3-Diäthylamino-propylamino)-8-methoxy-chinolin (SN 3.354) und 8-Methoxy-6-[3-(4-morpholinyl)-propylamino]-chinolin (SN 3.309) aufgeführt.

Im Jahre 1961 beschrieben F. Schönhöfer und W. Schule-

m a n n ^{72a)}, daß die 6-Aminochinoline II und III mit Methoxygruppen in 5- und 8- Stellung gegen Plasmodium cathemerium im Kanarienvogel dem Resochin überlegen sind ^{72a)}. Die überraschende Wirksamkeitssteigerung beim Übergang von I nach II und III bei gleichzeitiger Herabsetzung der akuten Toxizität in III gegenüber II ließ auf weitere Erfolge bei Änderung des Substitutionsmusters von III hoffen. In Fortsetzung der Schönhöfer'schen Arbeiten wurden von L. Schrimpl ^{47, 74)}, L. Preißinger ⁶¹⁾ und E.F. Elslager ²¹⁾ Änderungen in der basischen Seitenkette, von P. Nickel ⁴⁶⁾, H. Barnickel ³⁾, R. Zimmermann ⁸⁶⁾ und L. Preißinger ⁶¹⁾ Änderungen in der Substitution des Pyridinringes vorgenommen. Dabei wurde durch Einführung einer zusätzlichen Methylgruppe in 4-Stellung des Chinolinringes durch P. Nickel ⁴⁶⁾, Verbindung IV, oder einer Methoxylgruppe durch H. Barnickel ³⁾, Verbindung V, eine Steigerung der Wirksamkeit und eine Herabsetzung der akuten Toxizität bei Mäusen gegenüber III erreicht ²⁴⁾, wobei ein gegen Resochin resistenter Stamm von Plasmodium berghei keine Kreuzresistenz gegenüber IV zeigte ²⁴⁾. Aus den Arbeiten von E.F. Elslager ²¹⁾ resultierte das 6-(3-Diäthylamino-propylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin, das auch gegen solche Stämme von Plasmodium berghei wirksam war, die gegen Cycloguanil oder gegen DDS (4,4'-Diamino-diphenylsulfon) resistent waren.

2.1. Variationen der Substituenten in 5- und 8- Stellung

Bereits bei F. Schönhöfer sind Variationen der Substituenten in 5- und 8- Stellung beschrieben ^{72a)}, die in keinem Falle bei den nachstehend formulierten Molekülen zu einer Verbesserung der Wirksamkeit führten:



R	R'
$-OC_2H_5$	$-OC_2H_5$
$-OC_6H_5$	$-OCH_3$
$-OCH_2CH=CH_2$	$-OCH_3$

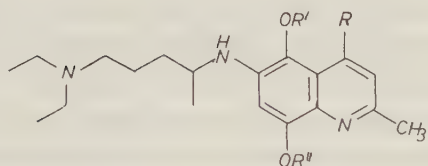
R	R'
$-SC_6H_5$	$-OCH_3$
$-SC_6H_5$	$-CH_3$

Da als aktiver Metabolit in Übereinstimmung mit der Schönhöfer'schen Chinonhypothese⁵⁵⁾ von F. Schönhöfer⁷³⁾, E.F. Elslager²¹⁾ und P. Nickel⁴⁶⁾ ein 5,8-Chinolin-chinon postuliert wurde, lag es nahe, durch Veränderungen der Substituenten in der 5- und 8-Stellung Einfluß auf die Bildung dieses Chinons zu nehmen. W.-R. Hölz el³⁰⁾ entfernte daher aus Verbindung III abwechselnd die Methoxygruppen in 5- und 8-Stellung oder ersetzte sie durch Methylgruppen, Chlor oder die Acetylaminogruppe. In ähnlicher Weise wurde von ihm Verbindung V variiert.

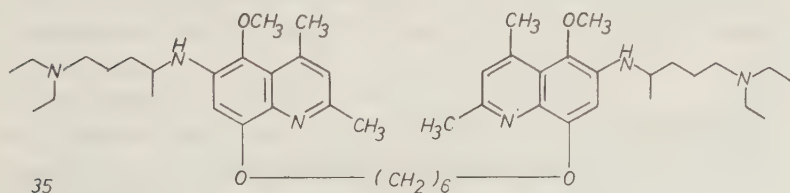
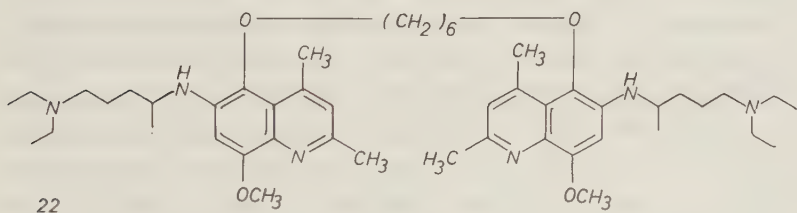
Die Durchlässigkeit einer natürlichen Lipoprotein-Membran, die den am häufigsten anzutreffenden Membrantyp darstellt, ist je nach Lipophilie des durchzulassenden Moleküls verschieden¹⁾; Substanzen mit hoher Lipophilie vermögen diese Membran schneller zu durchdringen als solche mit niedrigerer Lipophilie. Die Veränderungen am Molekül III und IV, die von mir vorgenommen wurden (Tabelle 2), zielten darauf ab, durch Veränderung des Verteilungskoeffizienten der Moleküle zu einer veränderten Resorption zu gelangen, da die Metaboliten der 6-Aminochinoline als Inhibitoren des bevorzugt lipoidlöslichen Ubichinons angesehen werden^{58,59)}.

So wurden von mir durch Veränderungen des Alkoxy-Restes in 5- und 8-Stellung des Chinolinringes Substanzen dargestellt, die, bezogen auf die Verbindungen III oder IV, andere Verteilungskoeffizienten zwischen wäßr. und organischen Lösungsmitteln aufweisen. Die einzelnen Verteilungskoeffizienten der Salze der Verbindungen, die in Tabelle 3 aufgeführt sind, sind bei verschiedenen pH-Werten und für verschiedene organische Lösungsmittel (n-Octanol, Benzol) als Quotienten aus der Konzentration in der organischen Phase und der Konzentration in der gepufferten wäßr. Phase ermittelt worden.

-10-
TABELLE 2



Nr.	R	R'	R''
7a	CH ₃	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉
7b	CH ₃	n-C ₈ H ₁₇	n-C ₈ H ₁₇
7c	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₂ OCH ₃
7d	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ OCH ₃
7e	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂
7f	CH ₃	CH ₃	n-C ₄ H ₉
7i	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
7j	CH ₃	(CH ₂) ₂ OCH ₃	CH ₃
7k	CH ₃	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ OCH ₃	CH ₃
7l	CH ₃	(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	CH ₃
7m	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
7n	H	n-C ₄ H ₉	CH ₃
16	H	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉



Verbindung R = -N- H	Nr.	Verteilungskoeffizient K						$\Delta \lg K$					
		n-Octanol pH			Benzol : pH			n-Octanol : pH			Benzol : pH		
		6,6	7,0	7,4	6,6	7,0	7,4	6,6	7,0	7,4	6,6	7,0	7,4
	III	0,32	0,8	1,92	0,115	0,29	0,72						
	7m	1,72	4,1	9,6	0,66	1,74	4,6	0,73	0,71	0,70	0,76	0,78	0,80
	7n	7,47	28	104	3,6	9,0	20,8	1,37	1,54	1,73	1,50	1,49	1,46
	16	180	450	1200	150	270	500	2,75	2,75	2,80	3,12	2,97	2,84
	IV	0,69	2,2	7,0	0,18	0,58	1,83						
	7i	3,3	6,8	11	1,0	2,6	5,7	0,679	0,491	0,196	0,745	0,65	0,494
	7a	220	370	620	150	240	400	2,50	2,23	1,95	2,92	2,62	2,34
	7f	13,2	40	120	8,1	25,6	78	1,28	1,26	1,23	1,65	1,64	1,63
	35	0,8	7	32	0,29	2,7	11,6	0,064	0,504	0,659	0,207	0,666	0,924
	22	2,8	19	60	0,13	1,8	9	0,607	0,937	0,932	-0,141	0,491	0,815
	7j	1,35	4,1	12,3	0,42	1,4	4,6	0,29	0,27	0,25	0,37	0,38	0,40
	7c	0,63	1,8	5,3	0,2	0,67	2,2	-0,04	-0,09	-0,12	0,05	0,06	0,08
	7k	0,67	2,1	6,9	0,26	0,85	2,8	-0,014	-0,02	-0,006	0,20	0,18	0,19
	7d	2,34	1,08	3,12	0,116	0,335	0,97	-0,31	-0,31	-0,35	-0,19	-0,24	-0,28
	7l	0,016	0,09	0,50		0,015	0,06	-1,64	-1,39	-1,15		-1,59	-1,36
	7e	0,11	0,66	4,1	0,045	0,26	0,15	-0,80	-0,52	-0,23	-0,60	-0,35	0,04

Zum Vergleich wurden Verbindung III und IV herangezogen. Die Differenz aus dem dekadischen Logarithmus des Verteilungskoeffizienten der jeweiligen Verbindung und dem dekadischen Logarithmus des Verteilungskoeffizienten der entsprechenden Vergleichsverbindung III beziehungsweise IV ist $\Delta \lg K$. Dieser Wert ist ebenfalls in der Tabelle angegeben. Ist der Wert größer als Null, so ist die Verbindung lipophiler als die entsprechende Vergleichsverbindung III oder IV. Ist der Wert kleiner als Null, so ist die Verbindung hydrophiler als die entsprechende Vergleichsverbindung III oder IV; das trifft für die Verbindungen 7c, 7d, 7e, 7k und 7l zu. Dabei ist aber bemerkenswert, daß bei den von mir durchgeführten Veränderungen der Substitution des Chinolinringes in 5- oder 8- Stellung durch eine mehrere Sauerstoffatome enthaltende Seitenkette nur dann eine Verschiebung des $\Delta \lg K$ - Wertes zu Werten unter Null bewirkt wird, wenn die Veränderung der Substitution in 8-Stellung erfolgt. Eine wie oben angegebene Veränderung der Substitution in der 5- Stellung hat fast keine Veränderung des $\Delta \lg K$ (Verbindung 7k) oder sogar eine Veränderung zu Werten über Null zur Folge (Verbindung 7j), was bedeutet, daß die betreffende Verbindung sogar lipophiler wird als die entsprechende Vergleichsverbindung IV. Eine Deutung dieses Sachverhalts bestünde in der Annahme, daß sich von der in 8- Stellung stehenden Seitenkette Wasserstoffbrücken zum heterocyclischen Stickstoffatom ausbilden können und so bei 7c und 7d eine schwache zusätzliche Polarisierung des Moleküls erfolgt.

Insgesamt läßt sich folgern, daß durch Substitution der 5- und 8- Methoxygruppen in den Molekülen III und IV eine Erhöhung des Verteilungskoeffizienten leicht erreichbar ist, während eine Erniedrigung schwerer zu bewerkstelligen ist.

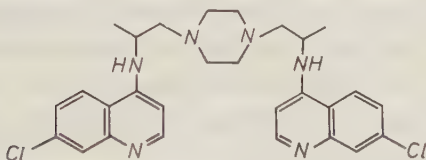
Die Synthese von 7e und 7l ergab sich aus folgenden Gesichtspunkten: Nach J. K. L a n d q u i s t ³⁷⁾ ist durch Einführung einer zweiten basischen Seitenkette beim 2.4-Bis (4-diäthylamino-1-methyl-butylamino)-

chinolin eine Wirksamkeitseinbuße auf etwa ein Achtel zu verzeichnen. Daraus muß gefolgert werden, daß auch die Verbindungen 7e und 71 fast keine Wirksamkeit zeigen dürften. Tatsächlich erwies sich aber bei Prüfungen auf Wirksamkeit gegen Plasmodium vinckei an der Maus am hiesigen Institut ²⁵⁾, daß die Verbindung 71 genau so wirksam ist wie Verbindung IV, woraus geschlossen werden muß, daß im Laufe der Metabolisierung der bei Verbindung 71 in 5-Stellung befindliche Diäthyl-amino-äthyl-Rest abgespalten wird und nach Abspaltung der basischen Seitenkette in 6-Stellung eine Oxydation zum 5,6-Chinolinchinon eintritt, wie das auch von H. P a u l u s ⁵⁵⁾ für die Verbindung IV und andere basisch alkylierte 6-Aminochinoline vermutet wird. Die Verbindung 7e, bei der sich die zweite basische Seitenkette in 8-Stellung des Chinolins ringes befindet, zeigte nur ein Zehntel der Wirksamkeit von 71 ²⁵⁾. Die Einbuße an Wirksamkeit entspricht damit etwa derjenigen, die J. K. L a n d q u i s t ³⁷⁾ bei Einführung einer zweiten basischen Seitenkette in das 4-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-chinolin beobachtet hatte. Daraus muß gefolgert werden, daß die 8-(2-Diäthylamino-äthoxy) - Gruppe von 7e nicht abgespalten wird und die verminderte Wirksamkeit mit einer veränderten Resorption des möglichen Metaboliten 8-(2-Diäthylamino-äthoxy)-2,4-dimethyl-5,6-chinolin-chinon in Zusammenhang zu bringen ist.

2.2. Bis[6-amino-5 oder 8-methoxy-2,4-dimethyl-chinolyl-
(8 oder 5)-oxy]-hexan

Zur Durchführung von Malaria-Ausrottungsprogrammen besteht ein dringender Bedarf an langwirkenden Malariamitteln ²⁰⁾. Eine der Möglichkeiten, um eine Depotwirkung von Substanzen im Körper zu erreichen, wurde bei den 4-Aminochinolinen dadurch erzielt, daß durch Erhöhung

der Molekülgröße die Substanz nicht, wie sonst üblich, in den Erythrocyten verschwindet ²³⁾, sondern in der Leber gespeichert wird ⁶⁸⁾. Ein Beispiel dafür ist die Substanz R.P. 12.278, für die eine langanhaltende Malariawirksamkeit nachgewiesen ist ⁶⁸⁾.



R.P. 12.278

Ein weiterer Gesichtspunkt für die Herstellung derartig verdoppelter Chinolinverbindungen ergab sich aus der Betrachtung über den Wirkungsmechanismus von 4-Aminochinolinen: Basierend auf den Arbeiten von L.S. L e r m a n und anderen Autoren ⁴⁵⁾, konnten F.E. H a h n und J.L. A l l i s o n ²⁹⁾ zeigen, daß Resochin und verwandte 4-Aminochinolone Komplexe mit DNS bilden können. Sie vermuten, daß sich das Ringsystem der 4-Aminochinolone derartig zwischen zwei benachbarte Basenpaare der intakten Doppelhelix der Parasiten-DNS einschiebt, daß dabei die basische Seitenkette seitlich herausragt und über die kleine Furche hinweg eine Ionenbindung zu einem Phosphatrest vermittelt. Vor kurzem wurde auch von einer Komplexbildung der 8-Aminochinolone mit DNS berichtet ⁸¹⁾, wobei der Bindungsmechanismus aber noch nicht geklärt war.

Eine Verdoppelung des Chinolinmoleküls über eine Brücke von mindestens 22 aliphatischen C-Atomen müßte dem Dreiding-Modell nach zu einer zusätzlichen Verknüpfung der beiden DNS-Stränge über die große Furche

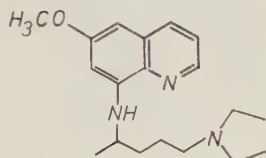
hinweg führen. Erfolgreiche Molekülverdoppelungen über bis zu 12 aliphatische C-Atome sind aus der Chemie der trypanoziden und bakteriziden Verbindungen bekannt ¹⁷⁾.

In der Reihe der 6-Aminochinoline waren von R. Zimmermann ⁸⁶⁾ Verbindungen hergestellt worden, bei denen die Chinolinringe über die 4-Stellung mittels Hexamethylenedioxy- oder Hexamethyldimercapto-Gruppen verknüpft waren. Von mir wurden nun die Verbindungen 22 und 35 dargestellt, bei denen die Chinolinmoleküle einmal über die 5-Stellung (Verbindung 22), sodann über die 8-Stellung (Verbindung 35) mittels Hexamethylenedioxy-Gruppen verknüpft sind.

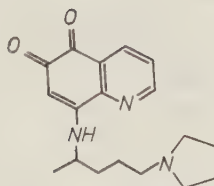
Bei einer Prüfung auf Wirksamkeit gegen *Plasmodium vinckei* an der Maus zeigte nur Verbindung 22 eine schwache Wirksamkeit ²⁵⁾, während Verbindung 35 und die von R. Zimmermann ⁸⁶⁾ hergestellten Substanzen unwirksam waren. Dieses Ergebnis mag damit zusammenhängen, daß bei der Metabolisierung durch Abspaltung der Alkyloxy-Gruppen in 5.5'-Stellung der Chinolinringe und nachfolgende Oxydation zum 5.6-Chinolinchinon derselbe Metabolit entsteht wie bei Verbindung IV.

3. Versuche zur Oxydierbarkeit substituierter 6-Aminochinoline

In der Reihe der 8-Aminochinoline werden Metaboliten für die Antimalariawirksamkeit verantwortlich gemacht ^{7, 16, 27, 32, 33)}. Als wirksamer Metabolit des Plasmochins (A) wird das 5.6-Chinon (B) angesehen ¹⁶⁾, das auch biologisch aus (A) durch Entmethylierung und Oxydation entstehen kann.



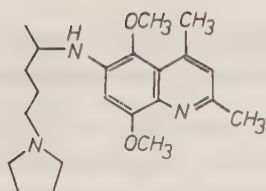
(A)



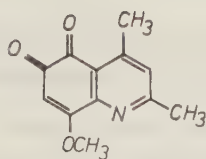
(B)

Nach den Beobachtungen von H. Paulus⁵⁵⁾ und U. Münch⁴⁴⁾ weisen substituierte 6-Aminochinoline unterschiedliche biologische Halbwertszeiten im Blut auf. Bei Vergleich der erhaltenen Blutspiegelkurven mit der chemischen Struktur der 6-Aminochinoline stellte H. Paulus⁵⁵⁾ eine Parallelität zwischen dem Abfall der Blutspiegel und der vermutlichen chemischen Oxydierbarkeit der 6-Aminochinoline zu 5,6-Chinolinchinonen fest. Dies führte zu der Annahme, daß auch hier Metaboliten für die Wirksamkeit verantwortlich sein müssen. Die Vermutung lag nahe, daß unter den Oxydationsprodukten die wirksamen Metaboliten zu finden sein müßten. Dadurch schien eine Methode, die es gestattet, die Oxydierbarkeit von verschiedenen substituierten 6-Aminochinolinolen auf chemischem Wege zu vergleichen, von Interesse, um zu überprüfen, welchen Einfluß verschiedene Substituenten auf die Oxydationsgeschwindigkeit haben, und ob ein Zusammenhang zwischen der Oxydationsgeschwindigkeit und der biologischen Halbwertszeit oder der biologischen Aktivität festzustellen ist.

P. Nickel⁴⁸⁾ verwendete als Oxydationsmittel für diese Oxydationen $K_3[Fe(CN)_6]$ und isolierte als Hauptoxydationsprodukt von Verbindung IV das 5,6-Chinon C.



(IV)



(C)

Bei der Oxydation wurde von Salzen von IV ausgegangen. Dabei ergab sich eine starke Abhängigkeit der Oxydationsgeschwindigkeit vom pH-Wert. Das ist nach den Reaktionsgleichungen (a) und (b) verständlich ⁴⁸⁾; da bei der Oxydation (b) ein Proton frei wird, sollte die Reaktionsgeschwindigkeit der H^+ -Ionen-Konzentration umgekehrt proportional sein, d.h. bei einer Erhöhung des pH-Wertes um 1 sollte die Oxydationsgeschwindigkeit auf das Zehnfache steigen.

Abb. 1 zeigt zwei Titrationskurven:

- 1) IVa titriert mit 0.1 n KOH. Dabei wird das Proton am Ringstickstoff abgelöst; aus der Kurve läßt sich bei 50 % des KOH-Verbrauches der pK_s -Wert des Ringstickstoffes ablesen, der wesentlich basischere Stickstoff in der Seitenkette bleibt unberücksichtigt.
- 2) IVa titriert mit 0.1 n KOH in Gegenwart von $K_3[Fe(CN)_6]$; es wird genau die doppelte Menge KOH verbraucht wie in Kurve 1, der KOH-Verbrauch entspricht demnach genau den Erwartungen nach Gleichung (a) und (b).

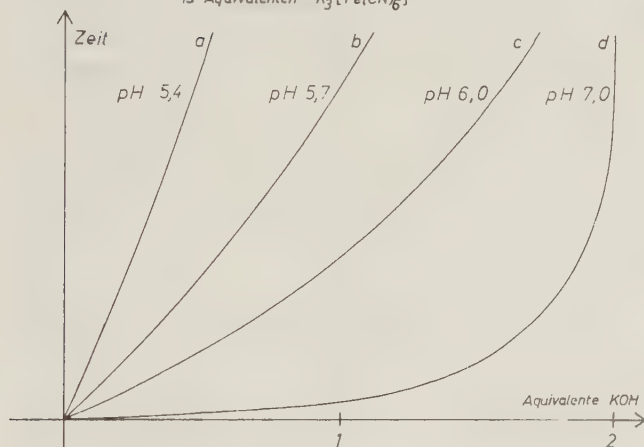
Aus dem Vergleich der Kurven 1 und 2 lassen sich folgende Schlüsse ziehen: Kurve 2 ist gegenüber Kurve 1 nur geringfügig zu niedrigeren

pH-Werten verschoben, d.h. bereits bei niederen pH-Werten entstehen nach Gleichung (b) zusätzliche Protonen, jedoch nur in geringem Umfang.

Der Verlauf der Titrationskurve 2 ist praktisch unabhängig von der Titrationsgeschwindigkeit, d.h. überschreitet der pH-Wert den pK_5 -Wert, dann verläuft die Oxydation sehr schnell. Daraus läßt sich ableiten, daß wahrscheinlich nur die am Ringstickstoff nicht protonierte Form IVb einer Oxydation zugänglich ist. Dies steht im Einklang mit der Beobachtung, daß die freie Base sich an der Luft schnell dunkel färbt und Salze von IV mit 2 Mol Säure sehr beständig sind ⁴⁶⁾. Um die Geschwindigkeit einer derartigen Reaktion aber überhaupt verfolgen zu können, muß man erreichen, daß nur ein kleiner Teil der eingesetzten Substanz am Ringstickstoff nicht protoniert vorliegt und der größte Teil protoniert, also nicht oxydierbar. Man muß also die Oxydationsreaktion bei einem pH-Wert durchführen, der einen bestimmten Betrag unterhalb des pK_5 -Wertes des Ringstickstoffes liegt. Beispielsweise liegen bei einem pH-Wert, der um 2 Einheiten unterhalb des pK_5 -Wertes liegt, 1 % der eingesetzten Substanzmenge nicht protoniert und 99 % protoniert vor.

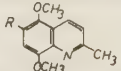
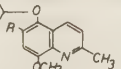
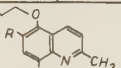
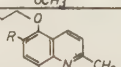
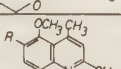
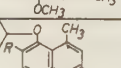
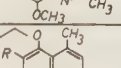
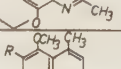
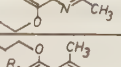
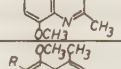
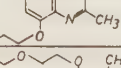
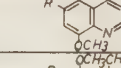
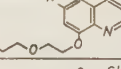
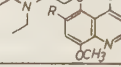
Führt man die Titration 2 unter pH-stat-Bedingungen durch (KOH - Verbrauch bei obengenanntem konstanten pH-Wert), so kann man aus der Steigung der Titrationskurve eine Aussage über die Oxydationsgeschwindigkeit machen. Abb. 2 zeigt solche pH-stat-Titrationskurven von IVa bei verschiedenen pH-Werten. Sie zeigen sehr deutlich die starke pH-Abhängigkeit der Oxydationsgeschwindigkeit von IVa.

Abb. 2 pH-stat - Titrations von IVa bei Anwesenheit von 13 Äquivalenten $K_3[Fe(CN)_6]$



Von besonderem Interesse war es nun zu überprüfen, welchen Einfluß verschiedene Substituenten auf die Oxydationsgeschwindigkeit haben, und ob ein Zusammenhang zwischen der Oxydationsgeschwindigkeit und der biologischen Halbwertszeit oder der biologischen Aktivität dieser Substanzen festzustellen ist. Es wurden daher die in Tabelle 4 aufgeführten Verbindungen in Gegenwart von $K_3[Fe(CN)_6]$ unter pH-stat-Bedingungen mit 0,1 n KOH titriert. Es erwies sich dabei in den eigenen Versuchen als günstig, einen pH-Wert zu wählen, der um 1,5 Einheiten unter dem pK_s -Wert des Ringstickstoffs des jeweiligen Chinolins lag. Bei diesem pH liegen 3,07 % als IVb vor. Dabei ist das Verhältnis von umgesetzter Substanzmenge zu eingesetzter Substanzmenge im Anfangsverlauf der Titration niedrig; das ist erwünscht, da sich sonst im Laufe der Bestimmung eine unzulässige, d.h. meßbare Herabsetzung in der Konzentration an verfügbarer freier Base ergeben würde, die zu einer Erniedrigung der beobachteten Oxydationsgeschwindigkeit führen würde.

Tabelle 4 : Oxydationsversuche

Verbindung $R = -N \begin{array}{c} \diagup \\ H \end{array} \begin{array}{c} \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array} \begin{array}{c} \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Nr.	pK_s	T		
			Versuchsreihe		
			1	2	3
	III	5,88		33,6	
	7m	5,88	34,2	46	45,7
	7n	5,85	39,2	32	31,2
	16	5,78	39,6	36,8	37,8
	IV	6,68	9,5	11,8	13,3
	7i	6,75	3,6	3,2	
	7a	6,51	13,8	12,8	14,8
	7f	6,73	9,6	8	11
	7j	6,69	13,3	15	18,6
	7c	6,78	14,4	18,4	
	7k	6,68	9,8	11	15,2
	7d	6,78	11	13,6	
	7l	6,60	1)	1)	1)
	7e	5,90	35,8	44,5	

1) Substanz fällt bei Zusatz des Oxydationsmittels aus

Nach der Nernst'schen Gleichung empfiehlt es sich, zur Oxydation statt $K_3[Fe(CN)_6]$ ein Gemisch aus $K_3[Fe(CN)_6]$ und $K_4[Fe(CN)_6]$ zu verwenden, da hierbei die Änderung des Oxydationspotentials während der Umsetzung nicht so gravierend ist.

Das Ergebnis der Titrations zeigt Tabelle 4. Als Maß für die Oxydationsgeschwindigkeit ist die Zeit T in Minuten angegeben, in der 10 % der theoretischen Laugenmenge verbraucht wurden.

Man erkennt, daß durch Substitution der Methoxy-Gruppe in 5-Stellung des Chinolinringes durch eine Isopropoxyloxy-Gruppe einmal eine schwache Erniedrigung der Oxydationsgeschwindigkeit eintritt (III : T = 33,6 Min., 7m : T = 46 Min.), das andere Mal eine Erhöhung (IV : T = 11,8 Min., 7i : T = 3,2 Min.), je nachdem, ob es sich um ein Chinaldin oder ein 2,4-Dimethylchinolin handelt. Es ist also keine einheitliche Änderung erkennbar. Bei den Chinaldinen 7m, 7n und 16 herrschen niedrige Oxydationsgeschwindigkeiten vor, während für die restlichen 2,4-Dimethylchinoline mit Ausnahme von 7e relativ gleichartige Oxydationsgeschwindigkeiten in der Größe der Oxydationsgeschwindigkeit von IV ermittelt wurden. Dabei war es unerheblich, ob die Substitution der Methoxy-Gruppe von Verbindung IV in 5-Stellung oder 8-Stellung erfolgt war.

CHEMISCH - THEORETISCHER TEIL

1. 5, 8- Dialkyloxy-chinoline

1.1. 5, 8-Dialkyloxy-chinoline mit gleichen Alkyloxy - Gruppen in 5- und 8- Stellung (Formelschema 1 und 3)

Zur Darstellung dieser Verbindungen wurde vom Hydrochinon ausgegangen. Nach Bildung der literaturbekannten Dialkyläther 1a ³⁹⁾ und 1b ^{66, 80)} und deren Nitrierung in die 1-Nitro-2.5-dialkyloxy-benzole 2a ⁴⁹⁾ und 2b wurden daraus durch Reduktion ^{26, 75a, 75b)} die entsprechenden 2.5-Dialkyloxy-aniline 3a ⁴⁹⁾ und 3b hergestellt. Die nun folgenden Ringschlüsse führten mit Crotonaldehyd zum Chinaldin 8 (Formelschema 3), Ringschluß nach O. Doe b n e r und W. v. M i l l e r ^{15, 72a, 85)}, oder mit Acetylaceton zu 2,4-Dimethyl-chinolinen (Formelschema 1), Ringschluß nach A. C o m b e s ^{8, 11)}.

Bei dem Ringschluß nach A. C o m b e s werden die aromatischen Enamine des Acetylacetons durch Erwärmen in konz. Schwefelsäure in die 2,4-Dimethyl-chinoline überführt. Statt in konz. Schwefelsäure arbeitete P. N i c k e l ⁴⁶⁾ in Polyphosphorsäure ⁵⁷⁾. Dieses Verfahren wurde zur Darstellung von 4a und 4b angewendet.

Nach O. Doe b n e r und W. v. M i l l e r werden Chinaldine aus Arylamin und Paraldehyd in konz. Schwefelsäure gebildet, wobei Nitrobenzol als Oxydationsmittel dient. H. L. Y a l e und J. B e r n s t e i n ⁸⁵⁾ änderten das Verfahren in der Weise ab, daß sie in 85-proz. Phosphorsäure arbeiteten und den Crotonaldehyd direkt zugaben; dabei diente Arsensäure als Oxydationsmittel. Nach diesem Verfahren wurde die Verbindung 8 dargestellt. Da jedoch die Nitrierung von 8 zu 10 unbefriedigende Ergeb-

nisse lieferte, wurde versucht, den Benzolring vor dem Ringschluß zu 9 zu nitrieren ^{3, 28)} und erst dann den Ringschluß nach O. Doe b n e r und W. v. M i l l e r zu 10 durchzuführen ^{3, 15)}. Dieses Verfahren erwies sich aber als ebenfalls nicht durchführbar, da beim Entacetylieren von 9 vor dem Ringschluß vermutlich ein oder beide Butylreste abgespalten wurden. So mußte nach der Reduktion von 9 nach 11 mit Hydrazin ²⁶⁾ und Raney-Nickel ^{75b)} ein Ringschluß mit Acetessigester nach M. C o n r a d und L. L i m p a c h ^{12, 63)} versucht werden, durch den 4-Hydroxy-chinaldine zugänglich sind. Dabei wurde das Arylamin zuerst mit Acetessigester zum β -Arylamino-crotonsäureester umgesetzt, der beim Kochen in Benzol mit einer katalytischen Menge p-Toluolsulfonsäure ⁵²⁾ am Wasserabscheider entsteht ⁷⁰⁾. Anschließend wurde durch Eintragen in vorerhitztes Diphyll ⁶⁰⁾ der Ringschluß zu 12 durchgeführt. Die Verbindung 12 wurde mit Phosphoroxychlorid ⁹⁾ in die entsprechende 4-Chlor-Verbindung 13 und diese durch katalytische Hydrierung nach K a s l o w ^{51b)} mit Kuhn-Katalysator ³⁶⁾ und Natriumacetat in Eisessig in das 6-Acetylamino-chinaldin 14 überführt, das endlich nach Entacetylierung das 6-Amino-chinaldin 15 ergab.

1.2. 5.8-Dialkyloxy-chinoline mit verschiedenen Alkyloxy-Gruppen in 5- und 8-Stellung

1.2.1. 5-Methoxy-8-alkyloxy-chinoline (Formelschema 1)

1.2.1.1. Aus 2-Nitro-4-methoxy-phenol

Dieser Reaktionsweg begann mit der Bildung eines Alkylaryläthers nach Art einer W i l l i a m s o n ' s c h e n Äthersynthese, wobei das 2-Nitro-4-methoxy-phenol ⁵⁾ mit Hilfe der verschiedenen Alkylbromide in die 1-Nitro-5-methoxy-2-alkyloxy-benzole 2c-e umgesetzt wurde. Das literaturbekannte Verfahren wurde dabei von mir insofern abgeändert, als neben einem sehr

großen Überschuß an wasserfreiem Kaliumcarbonat nicht mit Aceton^{51a)} oder Toluol⁵³⁾, sondern mit Dimethylformamid als Lösungsmittel am Rückfluß gekocht wurde, was den Vorteil einer wesentlich kürzeren Reaktionszeit hatte.

Die Nitroverbindungen wurden anschließend durch katalytische Hydrierung mit Kuhn-Katalysator³⁶⁾ in Methanol unter Druck in die entsprechenden Arylamine 3c-e überführt. Nach Kondensation der Arylamine mit Acetylaceton wurden die erhaltenen Enamine zum Ringschluß nach A. Combes eingesetzt, wobei in konz. eisgekühlter Schwefelsäure gearbeitet wurde.

Bei der Kondensation von 3e mit Acetylaceton konnte nicht wie gewöhnlich mit 1,1 Mol Acetylaceton, bezogen auf ein Mol Arylamin, zum 4-[5-Methoxy-2-(2-diäthylamino-äthoxy)-anilino]-penten(3)-on(2) kondensiert werden, da vermutlich die Enolform des Acetylacetons mit dem Stickstoff der Seitenkette unter Salzbildung reagierte. Bei Anwendung eines mehr als doppelten Überschusses an Acetylaceton und Verwendung des höhersiedenden p-Xylols als Lösungsmittel ging die Kondensation glatt vonstatten.

1.2.1.2. Aus 6-Nitro-5,8-dialkyloxy-chinolin

Die Gruppe der 5,8-Dialkyloxy-chinoline mit verschiedenen Alkyloxy-Gruppen in 5- und in 8-Stellung ist nicht nur durch Ringschluß aus den entsprechenden Arylaminen zugänglich, sondern auch durch Austausch der 5-Alkyloxy-Gruppe eines 6-Nitro-5,8-dialkyloxy-chinolins. Dabei wird die 5-Alkyloxy-Gruppe ähnlich wie bei einer Umesterung durch Umsetzung des 6-Nitro-5,8-dialkyloxy-chinolins mit einem Alkohol, der der auszutauschenden Alkoxy-Gruppe entspricht und katalytischen Mengen Alkoholat gegen eine andere Alkyloxy-Gruppe ausgetauscht.

Diese Art der Umsetzung war bisher bei Chinolinen nicht bekannt. Es war lediglich eine abnorme Labilität für die Substituenten in 5-Stellung des

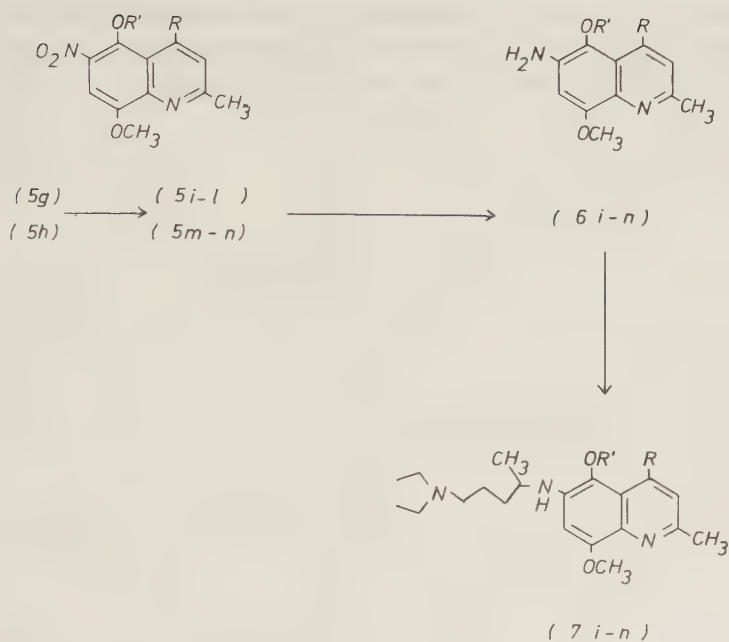
Chinolinringes beschrieben worden ¹⁹⁾. R. C. Elderfield ¹⁸⁾ berichtete, daß die 5-Methoxy-Gruppe im 8-Nitro-5,6-dimethoxy-chinolin eine so extreme Labilität aufwies, daß beim Kochen mit sehr geringen Mengen Mineralsäure eine Ätherspaltung der 5-Methoxy-Gruppe beobachtet werden konnte. Die gleiche Labilität wurde bei der Methoxy-Gruppe des Nitroveratrols festgestellt, die sich in p-Stellung zur Nitro-Gruppe befand ¹⁸⁾. Da aber für die Äther des 2,4-Dinitro-phenols die Möglichkeit des Austausches der Alkyloxy-Gruppe bereits bekannt war ⁴¹⁾, ergibt sich daraus der Schluß, daß derselbe Austausch für die 5-Methoxy-Gruppe des 8-Nitro-5,6-dimethoxy-chinolins und genauso des 6-Nitro-5,8-dimethoxy-chinolins möglich sein müßte, da es keine Rolle spielen kann, ob sich die Nitro-Gruppe in para- oder in ortho-Stellung zur auszutauschenden Alkyloxy-Gruppe befindet.

Wie auch im Falle der Äther des 2,4-Dinitro-phenols ⁴¹⁾, wo war es auch bei den von mir durchgeführten Austauschreaktionen unwesentlich, welche Kettenlänge der austauschende Rest aufwies. Das zeigt der Austausch des Butyloxy-Restes gegen den Methoxy-Rest bei der Reaktion von 5a nach 5f (Formelschema 1) und der umgekehrte Austausch des Methoxy-Restes gegen den Butyloxy-Rest bei der Reaktion von 5h nach 5n (Formelschema 2). Es ist eine Frage der Mengenverhältnisse der beiden Alkohole, welcher der Reste in 5-Stellung des Chinolins überwiegt.

Wie bei den Äthern des 2,4-Dinitro-phenols beschrieben ⁴¹⁾, so war auch in meinem Falle der obigen Nitrochinoline ein Austausch der Methoxy-Gruppe gegen den Benzyloxy-Rest wegen der leichten Oxydierbarkeit des Benzylalkohols nicht durchführbar.

Ein Nachweis, daß bei den Austauschreaktionen tatsächlich nur die Alkyloxy-Gruppe in 5-Stellung des Chinolins ausgetauscht wird, erfolgte, indem die Verbindung 20 (Formelschema 4), die aus 3-Nitro-4-methoxy-phenol synthetisiert worden war, einer Austauschreaktion mit Natriummethylat in Methanol unterworfen wurde; es entstand 5g ⁴⁶⁾.

FORMELSCHEMA 2

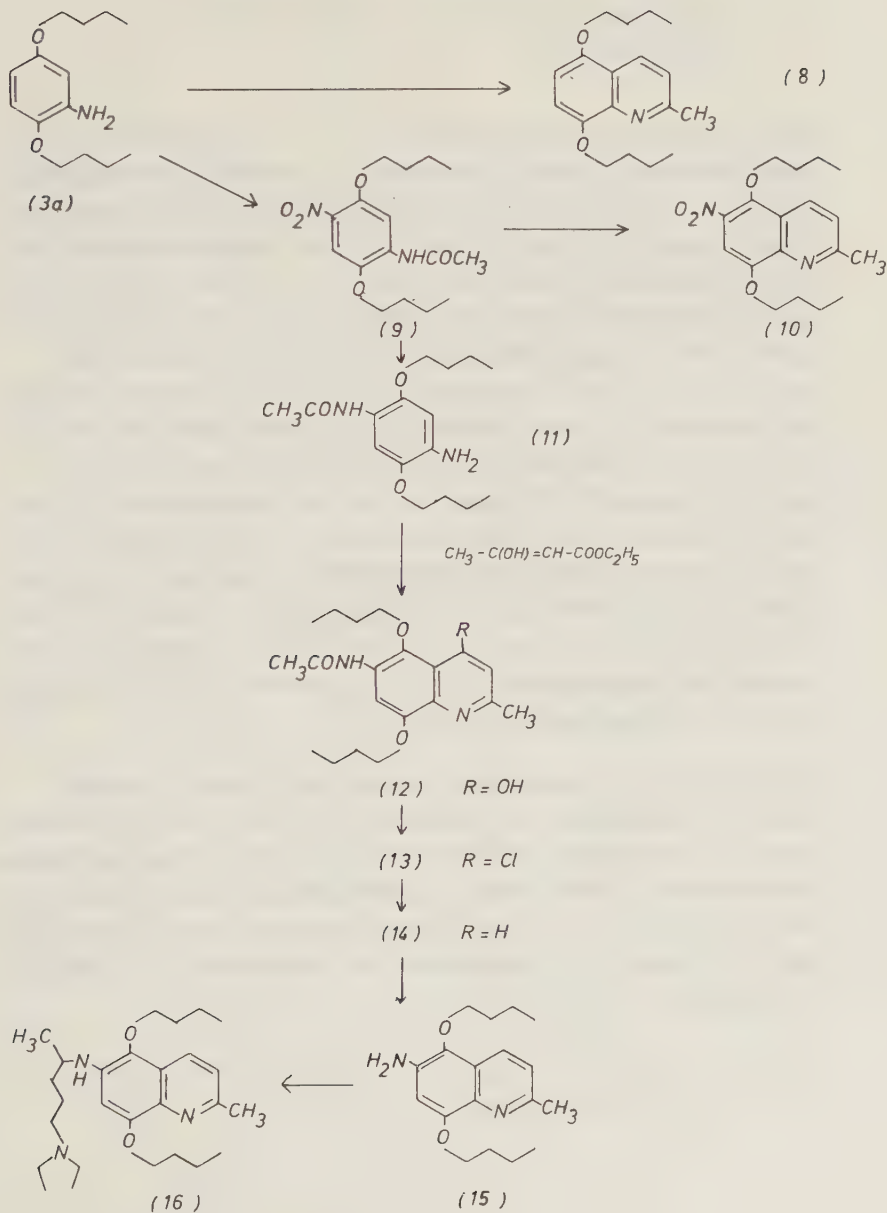


	R	R'
g	CH ₃	CH ₃
h	H	CH ₃
i	CH ₃	CH(CH ₃) ₂
j	CH ₃	(CH ₂) ₂ OCH ₃
k	CH ₃	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ OCH ₃
l	CH ₃	(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂
m	H	CH(CH ₃) ₂
n	H	C ₄ H ₉

1.2.2. 8-Methoxy-5-alkyloxy-chinoline (Formelschema 2)

Nach der gleichen Reaktionsart, wie sie gerade in 1.2.1.2. beschrieben worden war, wurden die Verbindungen dieser Gruppe hergestellt. Es wurde dabei von 5g oder 5h ausgegangen, die mit demjenigen Alkohol und Alkoholat umgesetzt wurden, der der auszutauschenden Alkyloxy-Gruppe entsprach; dabei wurden die Verbindungen 5 i-n erhalten.

FORMELSCHEMA 3

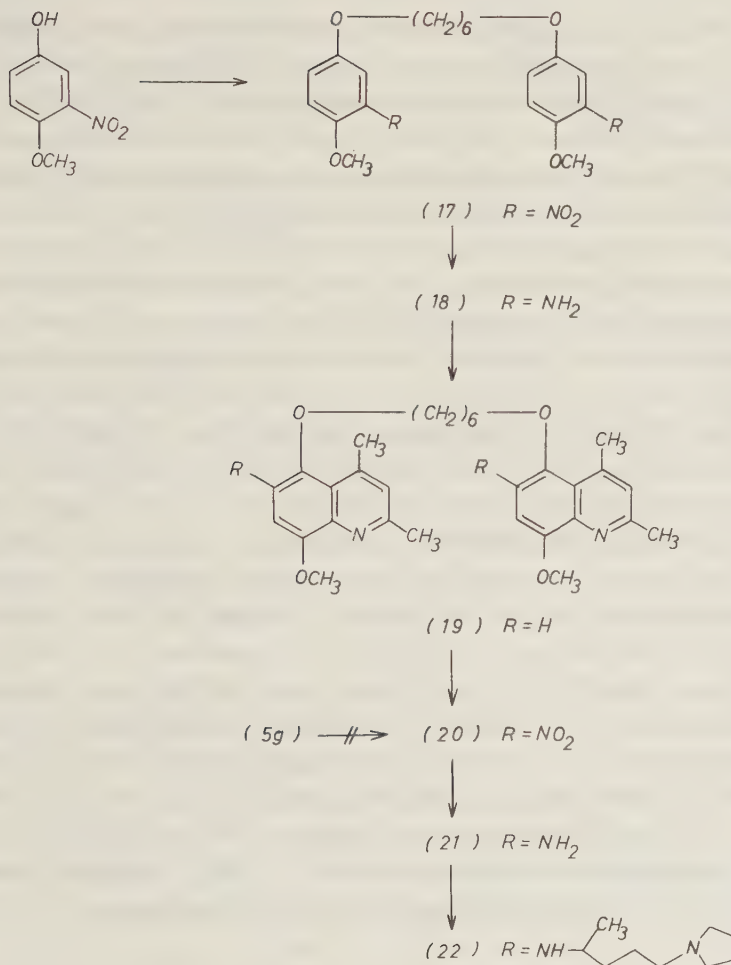


2. Bis [chinolyl-(5)-oxy] -Verbindungen (Formelschema 4)

Diese Verbindungsreihe ist nicht über die in 1.2.1.2. beschriebene Austauschreaktion aus 6-Nitro-5.8-dimethoxy-2.4-dimethyl-chinolin zugänglich, da, wie oben vermerkt, für diese Reaktion ein großer Überschuß an Alkohol, welcher der einzuführenden 5-Alkyloxy-Gruppe entspricht, nötig ist, im vorliegenden Falle also das bifunktionelle Hexandiol-1.6. Bei Anwendung eines Alkoholüberschusses wird der Alkohol aber nur einseitig umgesetzt. Ebenso wenig ist eine Umsetzung des 5-Chlor-8-methoxy-2.4-dimethyl-chinolins mit Hexandiol-1.6 und katalytischen Mengen Natrium zur Verbindung 19 möglich, da statt dessen überraschenderweise die Verbindung 29 (Formelschema 5) entsteht. Bei dieser Reaktion ist also nicht das Chloratom in 5-Stellung, sondern die Methoxygruppe in 8-Stellung des Chinolins ausgetauscht worden. Hinweise für eine derartige Umsetzungsmöglichkeit sind in der Literatur durch die Spaltung von p-Chlor-anisol in p-Chlor-phenol durch Natriummethylat in Methanol ^{14, 31)} und Piperidin ³⁵⁾ gegeben. Auch ein Austausch des Äthyloxy-Restes im p-Chlor-phenetol soll erfolgen können ^{50, 79)}. Die Entstehung von 29 ergab sich erst aus dem Massenspektrum eindeutig.

Zur Darstellung der Verbindungsreihe wurde vom 3-Nitro-4-methoxy-phenol ⁶⁵⁾ ausgegangen, das, wie in 1.2.1.1. beschrieben, mit Dibromhexan und Kaliumcarbonat in Dimethylformamid zu 17 umgesetzt wurde. Nach Reduktion ^{75a)} zum Amin 18 und Kondensation zum 1.6-Bis [3-(penten-(3)-on-(2)-yl-(4)-amino)-4-methoxy-phenoxy]-hexan wurde wieder nach A. C o m b e s in eisgekühlter konz. Schwefelsäure zum Chinolin 19 umgesetzt.

FORMELSCHEMA 4



3. Bis [chinolyl-(8)-oxy] -Verbindungen (Formelschema 5)

Zur Darstellung von Verbindung 33 sollte die entsprechende 5,5'-Dichlor-Verbindung 28 herangezogen werden. Einerseits hätte durch Austausch der Chloratome gegen die Methoxy-Gruppen mittels Natriummethylat die Verbindung 33 zur Verfügung gestanden, andererseits aber neben der 5,5'-Dichlor-Verbindung auch die in 5,5'-Stellung der Chinolinringe unsubstituierte Verbindung, die durch enthalogenierende katalytische Hydrierung zugänglich gewesen wäre. Der Austausch der Chloratome in 5,5'-Stellung gegen die Methoxy-Gruppen mit Natriummethylat in Methanol führte unter den angegebenen Bedingungen aber nicht zu einer eindeutigen Umsetzung. Wahrscheinlich trat in geringem Umfang ein Austausch in 8,8'-Stellung der Chinolinringe unter Bildung von 5-Chlor-6-nitro-8-methoxy-2,4-dimethylchinolin ein, der, wie in Abschnitt 2, erwähnt, durch Aktivierung der 8-Stellung durch die in p-Stellung stehenden Chloratome zu erklären wäre. Daher wurde auf eine derartige Darstellung von 33 verzichtet und, zumal für die weiteren Folgeprodukte der Verbindung 28 und der entsprechenden, in 5,5'-Stellung unsubstituierten Verbindung kein vordringliches Interesse vorlag, diese Richtung auch nicht weiter verfolgt. Trotzdem sei kurz der Darstellungsweg, der zur 5,5'-Dichlor-Verbindung 28 führte, erläutert. Es wurde vom 4-Chlor-2-nitro-phenol ⁴³⁾ ausgegangen, das, wie in 1.2.1.1. gezeigt, mit 1,6-Dibromhexan zum 1,6-Bis[4-chlor-2-nitro-phenoxy]-hexan (23) umgesetzt und anschließend zu Verbindung 24 reduziert wurde ^{75a)}. 1,6-Bis[2-chlor-4-nitro-phenoxy]-hexan war auf einem ähnlichen Wege schon dargestellt worden ⁴⁾. Da, wie W.-R. H ö l z e l ³⁰⁾ gezeigt hatte und meine erfolglosen Versuche der Nitrierung von 29 bestätigen konnten, eine Nitrierung von 5-Chlor-8-alkyloxy-2,4-dimethylchinolin nicht durchführbar ist, mußte die Nitrogruppe schon vor dem

Ringschluß eingeführt werden. Die Nitrierung erfolgte analog der nicht verdoppelten Verbindung ³⁸⁾ nach der Acetylierung der Aminogruppe. Nach E. Roberts und E.E. Turner ⁶⁴⁾ ist ein Ringschluß von p-Nitro-anilinen nach A. Combes aber nicht möglich, so daß für die Darstellung von Verbindung 28 zur Variante nach C. Beyer ^{6, 19, 40)} gegriffen werden mußte.

Die Darstellung des 1.6-Bis[5-methoxy-2,4-dimethyl-chinolyl-(8)-oxy]-hexans (32) erfolgte aus dem 2-Nitro-4-methoxy-phenol ⁵⁾, das analog der Herstellung von 17 mit 1.6-Dibromhexan und Kaliumcarbonat in siedendem Dimethyl-formamid zum 1.6-Bis[2-nitro-4-methoxy-phenoxy]-hexan (30) umgesetzt wurde. Nach Reduktion zum entsprechenden Arylamin 31 erfolgte der Ringschluß nach A. Combes zum 1.6-Bis[5-methoxy-2,4-dimethyl-chinolyl-(8)-oxy]-hexan (32).

4. Nitrierungen substituierter 2,4-Dimethyl-chinoline

Die Nitrierung der 2,4-Dimethyl-chinoline erfolgte entweder durch Eintragen in wasserfreie, rauchende Salpetersäure mit der Dichte 1,52 oder durch Eintropfen einer bei -5° hergestellten Mischung aus wasserfreier Salpetersäure der Dichte 1,52 und Acetanhydrid in eine Suspension aus zu nitrierender Substanz in Acetanhydrid. Nach P. Nickel empfiehlt es sich jedoch, wie bei R. Zimmermann ⁸⁶⁾ angeführt, hierbei 65-proz. Salpetersäure mit der Dichte 1,4 zu verwenden, da dadurch die Bildung von Oxydationsprodukten vermindert wird. Daß der Eintritt der Nitro-Gruppe in die 6-Stellung des Chinolinringes erfolgt, war durch P. Nickel ⁴⁶⁾ nachgewiesen worden.

Nach der ersten Methode wurden die Verbindungen 5b und 5e, nach der zweiten die Verbindung 5a und nach der letzten Methode die Verbindungen 5c, 5d, 20 und 33 dargestellt.

5. Hydrierung von 6-Nitro-chinolinen

Bei der Reduktion der 6-Nitro-chinoline in die entsprechenden 6-Amino-chinoline bewährten sich folgende Verfahren: die Hydrierung mit Eisen und Wasser in Benzol oder Toluol ^{75a)} und die katalytische Hydrierung in Aceton bei Normaldruck mit Raney-Nickel als Katalysator ^{46, 47)}. Beide Methoden zeigten gute Ergebnisse; nach der ersten Methode wurden die Verbindungen 6a, 6f, 6i, 6m, 6n und 34, nach der zweiten Methode die Verbindungen 6b, 6c, 6d, 6e, 6j, 6k, 6l und 21 synthetisiert.

6. Alkylierung der 6-Aminogruppe

Die verschiedenen 6-Aminochinoline wurden, wie bei P. Nickel ⁴⁶⁾ beschrieben, alkyliert, indem mit 1-Diäthylamino-4, 4-diäthoxy-pentan ⁷⁶⁾ zur Schiff'schen Base umgesetzt und diese sofort zur Alkylaminoverbindung hydriert wurde, wobei entweder mit Natriumborhydrid in Diglyme ^{3, 67)} oder mit Wasserstoff und Platinoxid in Methanol unter Druck gearbeitet wurde.

Zur biologischen Prüfung wurden von den Verbindungen 7 a-d, 7f, 7 i-k, 7 m-n, 16, 22 und 35 Salze durch Versetzen mit äquimolaren Mengen Naphthalin-1,5-disulfonsäure hergestellt ³⁾, von den Verbindungen 7l und 7e durch Versetzen mit jeweils eineinhalb Mol Naphthalin-1,5-disulfonsäure, bezogen auf ein Mol eingesetzte Base. Die Salze stellten orangerote bis dunkelrote Pulver dar, die in Wasser leicht bis mäßig gut löslich waren.

EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Angaben

Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert, zu ihrer Bestimmung diente ein Kupferblock nach Lindström.

Die Titrationsen der Basen in wasserfreien Lösungsmitteln, die potentiometrische Brombestimmung, die Bestimmung der pK_s -Werte in Wasser sowie die Oxydationsversuche der Basen wurden am Titrigraph, bestehend aus Titrator TTT 1c, Autobürette ABU 1b oder ABU 12 mit Abschirmsatz und Schreiber SBR 2c, der Firma Radiometer, Kopenhagen, durchgeführt. Bei den Titrationsen der Basen in wasserfreien Lösungsmitteln dienten als Elektroden die Radiometer-Glaselektrode G 202 C, aufbewahrt in Wasser, und die Radiometer Kalomel-Elektrode K 401, aufbewahrt in Wasser. Als Lösungsmittel dienten Eisessig, Acetanhydrid oder Acetonitril. Titriert wurde mit einer 0.1 n Perchlorsäure-Lösung in wasserfreiem Dioxan, deren Titerstellung gegen Kaliumhydrogenphthalat in wasserfreiem Eisessig erfolgte.

Zur angegebenen Brombestimmung wurde ein Aufschluß der Substanz durch fünfstündiges Kochen in 0.5 m alkoholischer Kalilauge durchgeführt und die bromidhaltige Lösung nach Ansäuern mit verd. Salpetersäure an der Silberelektrode potentiometrisch mit 0.1 n $AgNO_3$ -Lösung titriert. Als Bezugselektrode diente die Radiometer-Kalomelektrode K 401.

Die Bestimmung der pK_s -Werte ²⁾ erfolgte ebenfalls potentiometrisch. 0.01 mMol des zu untersuchenden Salzes wurden in 2 ml 0.3 m Kaliumchlorid-Lösung gelöst, mit 1 ml Wasser und 0.05 ml 0.1 n Salzsäure ver-

setzt und die Lösung mit dem oben beschriebenen Titriergerät mit 0,1 n Kalilauge titriert. Als Elektroden wurden verwendet die Radiometer - Glaselektrode G 222 C und die Radiometer - Kalomelelektrode K 4112, aufbewahrt in Wasser. Die pK_3 -Werte wurden graphisch aus den Titrationskurven ermittelt, indem zum pH-Wert, der zu Anfang der Titration vorlag, diejenige pH-Wert-Differenz hinzugerechnet wurde, die sich vom Anfang der Titration bis zu demjenigen Punkt auf der Titrationskurve ergab, der auf halbem Wege zwischen den beiden Wendepunkten lag.

Die Bestimmung der Oxydationsgeschwindigkeit erfolgte ebenfalls potentiometrisch. 0,015 mMol des zu untersuchenden Salzes wurden in 2 ml Wasser gelöst und mit 2 ml einer Lösung versetzt, die 0,1 Mol $K_3[Fe(CN)_6]$ und 0,02 Mol $K_4[Fe(CN)_6]$ zum Liter gelöst enthält. Mit dem oben beschriebenen Titriergerät wurde dann unter pH-stat-Bedingungen bei fest eingestelltem pH-Wert mit 0,1 n Kalilauge titriert. Der üblicherweise im Schreiber SBR 2 c als Schreibwalzenantrieb verwendete Motor mit der Bezeichnung 4 rev/min wurde dabei gegen einen Motor mit der Bezeichnung 0,5 rev/min ausgetauscht. Als Elektroden dienten die Radiometer-Glaselektrode G 222 C und die Radiometer-Kalomelelektrode K 4112.

Die Bestimmung des Verteilungskoeffizienten der Salze der Substanzen wurde folgendermaßen vorgenommen (in Klammern sind jeweils die Werte für die Bestimmung der Verteilungskoeffizienten von 7a und 16 angegeben): Von der Lösung eines Salzes der Substanz mit der Konzentration $2,5 \times 10^{-4}$ mMol/ml (5×10^{-4} mMol/ml) wurden im ZEISS-Spektralphotometer DMR 21 UV-Absorptionsspektren bei pH 6,6, pH 7,0 und pH 7,4 aufgenommen und einer der isosbestischen Punkte dieser Kurven ermittelt. Sodann wurden $2,0 \times 10^{-2}$ (4×10^{-2}) mMol eines Salzes der Substanz in 10 ml (10 ml) Wasser gelöst, 0,5 ml (2 ml) dieser Lösung mit 0,5 ml (2 ml) Phosphat-Pufferlösung mit pH 6,6 oder pH 7,0 oder pH 7,4 und 3 ml Wasser versetzt, wobei die Konzentration von

2.5×10^{-4} mMol Substanz/ml (1.14×10^{-3} mMol Substanz/ml) erreicht wurde. Nach Prüfung des erreichten pH-Wertes mit der Glaselektrode wurden anschließend 4 ml (1 ml) des organischen Lösungsmittels (n-Octanol oder Benzol) zugegeben und das verschlossene Reagenzglas 30 min. lang bei einer Umdrehungszahl von 30 pro Min. um die Querachse gedreht. Nach anschließendem 15 minütigem Stehen wurde im ZEISS - Spektralphotometer DMR 21 die Extinktion der wäßr. Phase bei derjenigen Wellenlänge bestimmt, bei der die wäßr. Lösung des Salzes der Substanz einen isosbestischen Punkt aufwies. Die gemessene Extinktion E_1 wurde von der Extinktion E_2 , die bei der Messung der Lösung des Salzes der Konzentration 2.5×10^{-4} mMol/ml (5×10^{-4} mMol/ml) bei der gleichen Wellenlänge erhalten worden war, abgezogen: $\Delta E = E_2 - E_1$ ($\Delta E = (E_2 \times 2.28 - E_1) \times 7$). Der Quotient $K = \frac{\Delta E}{E_1}$ ist der Verteilungskoeffizient des Salzes zwischen organischer Phase und wäßr. Phase bei einem bestimmten pH-Wert.

Die angegebenen Stickstoffbestimmungen nach Dumas wurden bei E. Pascher, Bonn, oder bei A. Bernhardt, Mülheim/Ruhr, ausgeführt. Zu ihrer Berechnung lag die Atomgewichtstabelle mit dem Wert C = 12,011 zugrunde.

Analysenproben wurden, wenn nicht anders angegeben, 24 Stdn. über Phosphor(V)-oxid i. Vak. bei Zimmertemperatur getrocknet.

Die Brechungsindices der Flüssigkeiten wurden mit dem LEITZ-Mikro-Refraktometer nach Jelley bestimmt.

Für Dünnschichtchromatogramme (DC) wurde Kieselgel G nach Stahl der Firma E. Merck AG, Darmstadt, verwendet. Die Chromatogramme wurden in luftdicht verschlossenen Glasküvetten entwickelt. Die Angabe der Steighöhen erfolgte in Form der hR_f -Werte = $R_f \times 100$ ⁷⁷⁾. Zur Entwicklung der Chromatogramme dienten folgende Lösungsmittelgemische:

Fließmittel	1	=	Benzol
Fließmittel	2	=	Benzol 100 ml, Diäthylamin 10 ml
Fließmittel	3	=	Benzol 100 ml, Pyridin 10 ml
Fließmittel	4	=	Benzol 100 ml, Triäthylamin 10 ml
Fließmittel	5	=	Cyclohexan 100 ml, Diäthylamin 10 ml
Fließmittel	6	=	Benzol 100 ml, Methanol 20 ml, Diäthylamin 10 ml
Fließmittel	7	=	Benzol 100 ml, Methanol 10 ml, Diäthylamin 10 ml
Fließmittel	8	=	Benzol 50 ml, Essigsäureäthylester 50 ml
Fließmittel	9	=	Benzol 50 ml, Cyclohexan 50 ml, Diäthylamin 10 ml
Fließmittel	10	=	Chloroform

Als Sprühreagenzien dienen:

Sprühreagenz	1	=	0.04-proz. Fluoreszein-Natrium-Lösung
Sprühreagenz	2	=	4-Dimethylaminobenzaldehyd - Salzsäure für Arylamine ⁴²⁾
Sprühreagenz	3	=	Zinn(II)-chlorid-Salzsäure zur Reduktion der Nitrogruppe zum Amin ⁴²⁾

Zum Nachweis wurden die entwickelten Chromatogramme in der Regel unter UV-Bestrahlung im Fluotest-Gerät "Original Hanau" der Quarzlampen-GmbH, Hanau, betrachtet. Fluoreszierende Flecken wurden umrandet. Anschließend wurden die Platten mit Sprühreagenz 1 besprüht und erneut im UV-Licht bei 254 oder 360 nm betrachtet. Nicht fluoreszierende Flecken erschienen dabei als dunkle Flecken auf gelbgrün fluoreszierendem Untergrund.

Die Säulenchromatographie erfolgte entweder an neutralem oder basischem Aluminiumoxid, Aktivitätsstufe 1, der Firma M. Woelm, oder an Kieselgel (0.2 - 0.5 mm) der Firma E. Merck AG. Bei der Elution wurden in der Regel Fraktionen von 30-80 ml aufgefangen.

Unter Benzin ist das bei 60-70^o, unter Petroläther das bei 40-60^o siedende Gemisch flüssiger Paraffinkohlenwasserstoffe, unter Alkohol ist 96-proz. Äthanol, vergällt mit 1 % Petroläther, unter Diphyl eine Mischung aus 73 Teilen Diphenyläther und 27 Teilen Diphenyl und unter Diglyme ist 96-proz. Diäthylenglykol-dimethyläther zu verstehen. Als Chloroform diente Chloroform DAB 7, als Aktivkohle oder Adsorptionskohle diente Medizinische Kohle DAB 7 und als Celite benutzte man Celite 503 der JOHNS-MANVILLE Intern. Corp., New York. Als Kuhn-Katalysator ³⁶⁾ stand ein Präparat der Firma DEGUSSA, Bariumsulfat mit 5 % Palladium zur Verfügung, als Raney-Nickel ein "Raney-Nickel, gebrauchsfertig" der Farbenfabriken Bayer AG und als Eisenpulver "Eisen, chemisch rein, durch Reduktion hergestellt, DAB 6" der Firma Riedel-de Haen AG.

Unter Vakuum (i. Vak.) ist das mit der Wasserstrahlpumpe erreichbare Vakuum zu verstehen. Zum Eindampfen i. Vak. wurde in der Regel ein BÜCHI-ROTAVAPOR R verwendet, dessen Wasserbadtemperatur wahlweise 30-90^o betrug.

Das verwendete trockene Chlorwasserstoffgas wurde zum Trocknen durch eine Gaswaschflasche mit konz. Schwefelsäure geleitet.

Die Hydrierung unter Druck wurde mit einer PARR-Apparatur der Firma PARR-INSTRUMENT-COMPANY, Inc., Moline, Illinois, USA, durchgeführt.

Für die mit dem CH-4-Gerät der Firma VARIAN-ATLAS erhaltenen Massenspektren und die verständnisvolle Diskussion danke ich Herrn Dr. A. Haag, Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg.

Für die Bestimmung der Verteilungskoeffizienten danke ich Frl. A. Stiegler, für die Ausführung von Zeichenarbeiten danke ich Frl. stud.pharm. B. Dostmann.

1. 5.8-Dialkyloxy-chinoline

1.1. 5.8-Dialkyloxy-chinoline mit gleichen Alkyloxy-Gruppen
in 5- und 8- Stellung

Hydrochinon-dibutyläther (1a) ³⁹⁾

Zu einer Lösung von 11 g (0.1 Mol) Hydrochinon und 15 g Kaliumhydroxid in 150 ml Alkohol wurden 28 g (0.2 Mol) n-Butylbromid gegeben und die Mischung in einem Rundkolben 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Vom ausgefallenen Kaliumbromid abgenutscht, wurde die Lösung in Eiswasser gegossen, der dabei ausfallende Niederschlag nach 1 Stde. abgenutscht und nach dem Trocknen bei Raumtemp. aus Methanol kristallisiert. Dabei wurden farblose Blättchen vom Schmp. $42-44^{\circ}$ (Lit. ³⁹⁾ : 46°) in einer Ausbeute von 13 g (61 % d.Th.) erhalten.

Im DC mit dem Fließmittel 1 und dem Sprühreagenz 1 zeigte sich im UV-Licht ein löschender Fleck mit hRf 78.

Hydrochinon-dioctyläther (1b) ⁶⁶⁾

67 g (0.61 Mol) Hydrochinon wurden in 910 ml 10-proz. alkoholischer Kalilauge zusammen mit 240 g (1.24 Mol) n-Octylbromid 1 Stde. lang am Rückfluß gekocht. Durch einen Heißwassertrichter vom ausgefallenen Kaliumbromid abfiltriert, wurde das Filtrat zum Abkühlen hingestellt und die dabei ausfallenden Kristalle abgenutscht. Die Mutterlauge wurde i. Vak. eingengt und durch Abkühlen weiteres Produkt gewonnen. Anschließend wurden die Produkte vereinigt und aus Methanol kristallisiert. Es wurde 1b in farblosen, durchscheinenden Plättchen in einer Ausbeute von 115 g (56 % d.Th.) erhalten. Der Schmp. betrug $57-59^{\circ}$ (Lit. ⁸⁰⁾ : Schmp. = 58°). Im DC mit dem Fließmittel 1 und dem Sprühreagenz 1 zeigte sich im UV-Licht ein löschender Fleck mit hRf 87.

1-Nitro-2,5-dibutyloxy-benzol (2a) ⁴⁹⁾

Zu einer Lösung von 74 g (0.346 Mol) Hydrochinon-dibutyläther (1a) in 250 ml Eisessig wurden bei Raumtemp. 39 g (0.433 Mol) 70-proz. Salpetersäure unter Rühren zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde 1 Stde. stehengelassen, danach mit Wasser verdünnt, das Nitrierungsprodukt viermal mit je 150 ml Benzol ausgeschüttelt, das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der verbliebene Rückstand i. Vak. destilliert; unter einem Druck von 14 Torr ging bei 223° (Lit. ⁴⁹⁾ ; Sdp.₁ = 171-4°) ein hellrotbraunes Öl über. Die Ausbeute an 2a betrug 80 g (87 % d. Th.).

1-Nitro-2,5-diöctyloxy-benzol (2b) ⁴⁹⁾

In einer Mischung von 250 ml Benzol und 250 ml Eisessig wurden 66.8 g (0.2 Mol) Hydrochinon-diöctyläther (1b) gelöst und unter Rühren 22.5 g (0.25 Mol) 70-proz. Salpetersäure eingetropft. Der Ansatz wurde auf 45-50° erwärmt und 1 Stde. bei dieser Temp. belassen. Dann wurde die rotbraune Lösung in einen Schütteltrichter gegeben, nach Zusatz von 250 ml Wasser geschüttelt und die sich dabei bildende benzolische Phase abgetrennt. Die wäßr. Phase wurde noch zweimal mit je 100 ml Benzol geschüttelt, alle benzolischen Extrakte vereinigt und wiederholt mit Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen. Anschließend wurde die Lösung mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. In einer Ausbeute von 75 g wurde ein rotes Öl erhalten, das direkt weiterverarbeitet wurde.

2.5-Dibutyloxy-anilin (3a) ⁴⁹⁾

In einem 2 l -Dreihalskolben wurden 173.5 g (0.65 Mol) 1-Nitro-2.5-dibutyloxy-benzol (2a) in 1.2 l Methanol gelöst und eine Spatelspitze Raney-Nickel zugegeben. Dann wurden 124 ml (1.98 Mol) 80-proz. Hydrazinhydrat zugetropft. Nach beendeter Zugabe und Aufhören der stürmischen Gasentwicklung wurde auf dem Wasserbad erhitzt und 1 Stde. lang am Rückfluß gekocht. Nach Abfiltrieren des Raney-Nickels wurde das Methanol i. Vak. abgezogen und das erhaltene Rohprodukt i. Vak. destilliert; bei einem Druck von 10 Torr ging bei 198.5° ein zunächst farbloses, später sich gelb färbendes Öl über (Lit. ⁴⁹⁾ : Sdp.₁ = 152-154°). Die Ausbeute betrug 150 g (97.3 % d. Th.).

2.5-Dioctyloxy-anilin (3b)

In einem 1 l -Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Liebigkühler und Heizpilz wurden 75 g (0.2 Mol) 2-Nitro-hydrochinon-dioctyläther (2b) in 600 ml Toluol gelöst, der Lösung 2.5 ml Eisessig und unter lebhaftem Rühren 44 g (0.8 Mol) Eisenpulver zugesetzt. Dann wurde unter Rühren zum Sieden erhitzt und durch den Kühler in Abständen von 10 Min. je 1 ml Wasser eingegeben, insgesamt 15 ml (0.83 Mol). Anschließend wurde weitere 4 Stdn. am Rückfluß gekocht und gerührt. Vom Eisen abfiltriert, wurde die Lösung dann i. Vak. eingeeengt. Beim Abkühlen kristallisierten in einer Ausbeute von 57 g (81.5 % d. Th.) leicht rosa gefärbte, wachstartig weiche Kristalle vom Schmp. 31-33° aus.

5.8-Dibutyloxy-2,4-dimethylchinolin (4a)

A) Kondensation zum 4-(2,5-Dibutyloxy-anilino)-penten-(3)-on-(2) :

In einem 500 ml Rundkolben mit Wasserabscheider wurden 47.4 g (0.2 Mol) 2,5-Dibutyloxy-anilin (3a) mit 22 g (0.22 Mol) Acetylaceton und einigen Kristallen p-Toluolsulfonsäure in 200 ml Toluol so lange gekocht, bis die theoretische Wassermenge von 3.6 ml abgeschieden war und die überdestillierende Flüssigkeit nicht mehr milchig getrübt war. Das Toluol wurde nun i. Vak. abgezogen und der Kolbeninhalt in eine Porzellanschale gegossen. Beim Erkalten erstarrte er zu einer kristallinen Masse; durch Umkristallisieren einer kleinen Probe aus Toluol wurden hellgelbe Kristalle vom Schmp. 37-39° erhalten. Im DC zeigt die Substanz unter Verwendung des Fließmittels 3 und des Sprühreagenzes 1 einen löschenden Fleck mit R_f 79.

B) Ringschluß zum 5,8-Dibutyloxy-2,4-dimethyl-chinolin: Die bei A) erhaltene kristalline Masse wurde in 120 g Polyphosphorsäure eingetragen, welche durch Mischen von 60 g 85-proz. Phosphorsäure, $d = 1.7$, mit 60 g Phosphor(V)-oxid und Erhitzen bis zur Lösung des Phosphor(V)-oxids hergestellt worden war, und die Mischung in einem auf 150° vorgeheizten Ölbad rasch erhitzt. Dabei stieg die Temp. des Ansatzes auf 160° und es setzte Schäumen ein. Nach 15 Min. wurde der Ansatz aus dem Ölbad genommen, auf 90° abgekühlt und mit 200 ml Wasser verdünnt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wurde der Ansatz in eine Mischung aus zerstoßtem Eis und konz. Ammoniaklösung eingerührt, das Gemisch falls nötig mit konz. Ammoniaklösung alkalisiert, 15 Min. gerührt und der Niederschlag abgenutscht. Dieser wurde an der Luft getrocknet, in wenig Benzol gelöst, die Lösung filtriert und über eine Säule, 15 cm, ϕ 2.5 cm, mit Aluminiumoxid "neutral" chromatographiert. Es wurde mit 400 ml Benzol eluiert und die Eluat-Fractionen dünn-schichtchromatographisch auf Rein-

heit geprüft. Die reinen Fraktionen wurden vereinigt und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Beim Abkühlen wurde 4a in einer Ausbeute von 47 g (78 % d. Th.) als beigefarbenes Kristallpulver vom Schmp. 52-54° erhalten. Im DC mit dem Fließmittel 3 zeigte sich im UV-Licht ein stark blau fluoreszierender Fleck mit R_f 72.

19.98 mg Substanz (in Acetonitril) : 0.663 ml 0.1 n HClO_4

$\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ (301.43) Ber. : Äquiv. -Gew. 301.4

Gef. : Äquiv. -Gew. 301.4

5.8-Dioctyloxy-2,4-dimethyl-chinolin (4b)

A) Kondensation zum 4-(2,5-Dioctyloxy-anilino)-penten-(3)-on-(2) :

57 g (0.163 Mol) 2,5-Dioctyloxy-anilin (3b) wurden in 400 ml Toluol gelöst, am Wasserabscheider mit 19.4 g (0.194 Mol) Acetyl-aceton und einigen Kristallen p-Toluolsulfonsäure so lange gekocht, bis die theoretisch zu erwartende Wassermenge von 2.93 ml abgeschieden war. Nach dem Abziehen des Toluols i. Vak. wurde das Produkt zur Kristallisation hingestellt. Es wurden 68 g (97 % d. Th.) gelbbraune Kristalle vom Schmp. 31-33° erhalten.

B) Ringschluß zum 5.8-Dioctyloxy-2,4-dimethyl-chinolin: Aus 15 g

85-proz. Phosphorsäure mit der Dichte 1.7 und 15 g Phosphor(V)-oxid wurde durch Erhitzen Polyphosphorsäure hergestellt, 16 g (58 mMol) 4-(2,5-Dioctyloxy-anilino)-penten-(3)-on-(2) eingegeben und die braune Lösung im Ölbad 20 Min. bei 165-175° gehalten. Dann wurde bis auf 90° abgekühlt, mit Wasser verdünnt und der Ansatz auf zerstoßenes Eis gegossen. Das Gemisch wurde mit Ammoniaklösung bis zur alkalischen Reaktion versetzt, die sich dabei abscheidende, schmierige Masse abfiltriert und in Benzol gelöst. Das Filtrat wurde dreimal mit je 200 ml Benzol vorsichtig ausgeschüttelt und die vereinigten benzolischen Phasen mit schwach ammo-

niakalischem Wasser geschüttelt. Nach Trocknen mit wasserfreiem Natriumsulfat wurde die Lösung über Celite 503 abgenutscht und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Der dabei erhaltene Rückstand wurde in Benzin gelöst, die Lösung über eine Säule, 8 cm, ϕ 2.5 cm, mit Aluminiumoxid "neutral" chromatographiert und die Eluate i. Vak. eingedampft, worauf das Produkt im Eisbad kristallisierte. In einer Ausbeute von 16 g (67 % d. Th.) wurde 4b als beigefarbenes Kristallpulver vom Schmp. 34-36° erhalten. Im DC mit dem Fließmittel 3 zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit hRf 81.

15.00 mg Substanz (in Eisessig) : 0.359 ml 0.1 n-HClO₄

C ₂₇ H ₄₃ NO ₂ (413.65)	Ber. : Äquiv.-Gew.	413.6
	Gef. : Äquiv.-Gew.	417.8

6-Nitro-5.8-dibutyloxy-2.4-dimethyl-chinolin (5a)

12.4 ml (0.3 Mol) wasserfreie Salpetersäure, d = 1.52, wurden unter Kühlung in einer Eis-Kochsalz-Mischung so in 40 ml Essigsäureanhydrid getropft, daß die Reaktionstemp. +5° nicht überstieg. Das so hergestellte Acetylnitrat wurde in eine Lösung von 30.1 g (0.1 Mol) 5.8-Dibutyloxy-2.4-dimethyl-chinolin (4a) in 250 ml Acetanhydrid innerhalb 1/2 Stde. eingetropft. Nachdem anfänglich das 4a-Nitrat ausgefallen war, trat langsam wieder Lösung ein. Der Ansatz wurde auf 40° erwärmt und 1 Stde. bei dieser Temp. gehalten. Dann wurde auf Abwesenheit von Ausgangsprodukt geprüft, indem eine kleine Probe der Lösung auf zerstoßenes Eis gegossen wurde, mit Ammoniaklösung alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt wurde. Die organische Phase wurde im DC untersucht: Bei Verwendung des Fließmittels 5 war im UV-Licht kein fluoreszierender Fleck mehr zu erkennen, nach Sprühen mit Sprühreagenz 1 nur ein löschen-der Fleck mit hRf 60. Daraufhin konnte ohne weiteres Stehenlassen der gesamte Ansatz auf zerstoßenes Eis gegossen werden; anschließend wurde

mit Ammoniaklösung bis zur alkalischen Reaktion versetzt und 10 Min. gerührt. Dann wurde der Niederschlag abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Anschließend wurde das 33 g wiegende, gelbbraune Rohprodukt aus Glykolmonomethyläther kristallisiert. In einer Ausbeute von 23 g (66,5 % d.Th.) wurde 5a in orangefarbenen Prismen mit einem Schmp. von 91-93° erhalten. Kristallisieren aus Cyclohexan änderte den Schmp. nicht.

18,58 mg Substanz (in Acetonitril) : 0,538 ml 0,1 n - HClO₄

C ₁₉ H ₂₆ N ₂ O ₄	(346,43)	Ber. : Äquiv.-Gew.	346,4
		Gef. : Äquiv.-Gew.	345,4

6-Nitro-5,8-dioctyloxy-2,4-dimethyl-chinolin (5b)

6,3 g (100 mMol) wasserfreie Salpetersäure, d = 1,52, wurden in einer Eis-Kochsalz-Mischung auf -5° abgekühlt und innerhalb von 10 Min. unter Rühren 2,06 g (5 mMol) fein gepulvertes 5,8-Dioctyloxy-2,4-dimethylchinolin (4b) eingetragen. Die Temp. durfte dabei nicht über 0° steigen. Nach 1-stdg. Stehen, wobei die Temp. zwischen -5° und 0° gehalten wurde, wurde die rotbraune Lösung auf zerstoßenes Eis gegossen, mit Ammoniaklösung bis zur alkalischen Reaktion versetzt, der dabei ausfallende Niederschlag abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach dem Lösen des Niederschlags in 50 ml Benzol wurde filtriert und das Filtrat über eine Säule, 2 cm, Ø 2 cm, mit Aluminiumoxid "neutral" chromatographiert. Es wurde mit 300 ml Benzol eluiert und die Eluat-Fractionen dünn-schichtchromatographisch auf Reinheit geprüft. Die reinen Fractionen wurden vereinigt und i. Vak. eingedampft. Beim Abkühlen wurden 1,45 g (63 % d.Th.) 5b als zitronengelbe Masse vom Schmp. 45-47° erhalten. Im DC mit dem Fließmittel 3 und dem Sprühreagenz 1 zeigte sich ein löschender Fleck mit hRf 76.

21.77 mg Substanz (in Acetonitril) : 0.473 ml 0.1 n -HClO₄

C ₂₇ H ₄₂ N ₂ O ₄	(458.65)	Ber.:	Äquiv.-Gew.	458.6
		Gef.:	Äquiv.-Gew.	460.3

6-Amino-5.8-dibutyloxy-2.4-dimethyl-chinolin (6a)

In einem 250 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Rückflußkühler und Heizpilz wurden 10.4 g (0.03 Mol) 6-Nitro-5.8-dibutyloxy-2.4-dimethyl-chinolin (5a) in 90 ml Toluol gelöst, 0.37 ml Eisessig zugegeben und unter Rühren 10 g Eisenpulver (0.18 Mol) eingestreut. Nachdem das Gemisch unter Rühren zum Sieden erhitzt worden war, wurden durch den Kühler in Abständen von 10 Min. je 3 Tropfen Wasser eingegeben. Als ca. 2 ml (0.11 Mol) Wasser eingetropft waren, wurde der Ansatz durch DC untersucht und festgestellt, daß kein Ausgangsprodukt mehr vorhanden war. Der Ansatz wurde heiß filtriert, i. Vak. eingeeengt und zum Kristallisieren hingestellt. Die Kristalle wurden abgenutscht, in 40 ml Toluol gelöst und nach Zusatz von 6 g Aluminiumoxid "neutral" unter lebhaftem Umschwenken 5 Min. lang gekocht und anschließend filtriert. Die beim Abkühlen ausfallenden Kristalle wurden abgenutscht, getrocknet und aus Cyclohexan umkristallisiert. In einer Ausbeute von 5 g (53 % d. Th.) wurde 6a in farblosen Nadeln vom Schmp. 111-112^o erhalten. Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit hRf 75.

15.00 mg Substanz (in Eisessig) : 0.474 ml 0.1 n-HClO₄

C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O ₂	(316.45)	Ber.:	Äquiv.-Gew.	316.5
		Gef.:	Äquiv.-Gew.	316.4

6-Amino-5, 8-dioctyloxy-2, 4-dimethyl-chinolin (6b)

1,1 g (2,4 mMol) 6-Nitro-5, 8-dioctyloxy-2, 4-dimethyl-chinolin (5b) wurden in etwa 200 ml Aceton gelöst und nach Zusatz einer Spatelspitze Raney-Nickel in einer Schüttelente unter Normaldruck hydriert, bis mindestens 322 ml (14,4 mMol) Wasserstoff aufgenommen waren. Der Ansatz wurde über eine etwa 2 cm hohe Schicht aus Celite 503 abgenutscht, mit Aceton nachgewaschen und nach dem Eindampfen i. Vak. zum Kristallisieren stehengelassen. Das Rohprodukt mit dem Schmp. 69-70^o wurde aus Petroläther kristallisiert. Dabei wurde 6b in zartgrünen Blättchen mit dem Schmp. 74-75^o erhalten. Die Ausbeute betrug 850 mg (83 % d. Th.). Im DC mit dem Fließmittel 5 zeigte sich im UV-Licht ein grün fluoreszierender Fleck mit hRf 47.

14,06 mg Substanz (in Eisessig) : 0,331 ml 0,1 n-HClO₄

C ₂₇ H ₄₄ N ₂ O ₂ (428,66)	Ber.:	Äquiv.-Gew.	428,7
	Gef.:	Äquiv.-Gew.	424,8

6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5, 8-dibutyloxy-2, 4-dimethyl-chinolin (7a)

3,16 g (0,01 Mol) 6-Amino-5, 8-dibutyloxy-2, 4-dimethyl-chinolin (6a), 6,94 g (0,03 Mol) 1-Diäthylamino-4, 4-diäthoxy-pentan und 100 mg Ammoniumchlorid wurden im weiten Reagenzglas in einem auf 190^o vorgeheizten Paraffinbad rasch erhitzt. Bei 165^o setzte starkes Schäumen ein. Innerhalb von 20 Min. stieg die Temp. im Reagenzglas auf 185^o; während dieser Zeit wurde mit dem Thermometer dauernd gerührt, um das Ammoniumchlorid aufzuwirbeln. Dann hatte das Schäumen nachgelassen; nun wurde kurz auf 190^o erhitzt und anschließend abgekühlt. Der Ansatz wurde

mit 30 ml Diglyme in einen Erlenmeyerkolben gespült, eine Suspension von 1.1 g (29 mMol) Natriumborhydrid in 50 ml Diglyme zugesetzt und bei Zimmertemp. auf dem Magnetrührer 24 Stdn. lang gerührt. Danach wurde das Diglyme i. Vak. abgezogen, das Produkt mit 50 ml 18-proz. Salzsäure 10 Min. auf dem Wasserbad erhitzt, anschließend die Salzsäure i. Vak. abgezogen, der Rückstand in Wasser gelöst und bis zur Sättigung mit Natriumhydrogenkarbonat versetzt. Die Lösung wurde fünfmal mit je 50 ml Chloroform ausgeschüttelt, die vereinigten Extrakte i. Vak. eingedampft, der Rückstand mit wenig Benzol aufgenommen und die Lösung über eine Säule, 3 cm, ϕ 1 cm, mit Aluminiumoxid "neutral" chromatographiert. Es wurde mit 200 ml Benzol eluiert, das Eluat i. Vak. eingedampft und der Rückstand in 70 ml Cyclohexan aufgenommen. Die Lösung wurde filtriert und über eine Säule, 10 cm, ϕ 1 cm, mit Aluminiumoxid "neutral" chromatographiert. Es wurde mit 300 ml Cyclohexan eluiert, die Eluate in Portionen zu ca. 30 ml aufgefangen und im DC auf Reinheit geprüft. Die reinen Fraktionen wurden vereinigt, i. Vak. eingedampft, der Rückstand in Methanol gelöst, die Lösung unter Zusatz einer Spatelspitze Adsorptionskohle aufgeköcht, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Es wurde ein hellgrünes, zähes Öl erhalten, das über Phosphor(V)-oxid getrocknet wurde. Die Ausbeute betrug 1.19 g (26 % d. Th.). Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich im UV-Licht ein grün fluoreszierender Fleck mit R_f 65, im DC mit dem Fließmittel 5 betrug der R_f -Wert 47.

15.11 mg Substanz (in Eisessig) : 0.663 ml 0.1 n -HClO₄

C ₂₈ H ₄₇ N ₃ O ₂	(457.71)	Ber.:	Äquiv.-Gew.	228.9
		Gef.:	Äquiv.-Gew.	227.9

Salzbildung mit Naphthalin-1.5-disulfonsäure

Eine Lösung von 7a in wenig Methanol wurde mit einer äquimolaren Menge einer eingestellten Lösung von Naphthalin-1.5-disulfonsäure versetzt und

nach Zusatz einer Spatelspitze Aktivkohle 5 Min. lang unter Umschwenken gekocht. Anschließend wurde filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Nach dem Trocknen i. Vak. über Phosphor(V)-oxid bei 20° wurde ein schaumig-glasartiges, hellrotes Produkt erhalten, das im Mörser zerrieben wurde.

6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5,8-dioctyloxy-2,4-dimethyl-chinolin (7b)

Im weiten Reagenzglas wurden 850 mg (2 mMol) 6-Amino-5,8-dioctyloxy-2,4-dimethyl-chinolin (6b) zusammen mit 1,4 g (6 mMol) 1-Diäthylamino-4,4-diäthoxy-pentan und 20 mg Ammoniumchlorid in ein auf 180° vorgeheiztes Paraffinbad gebracht. Dabei stieg die Temp. zunächst bis 160°; bei dieser Temp. war ein Einsetzen der Reaktion zu beobachten, erkennbar durch starkes Schäumen. Innerhalb von 10 Min. stieg die Temp. auf 175°, dann wurde die Badtemp. auf 185° erhöht; nach weiteren 10 Min. wurde die Reaktion abgebrochen, die dunkelrote Flüssigkeit mit 50 ml Diglyme in einen Erlenmeyerkolben gespült, eine Suspension von 0,22 g (5,8 mMol) Natriumborhydrid in 10 ml Diglyme zugesetzt und auf dem Magnetrührer bei Zimmertemp. 24 Stdn. lang gerührt. Darauf wurde das Diglyme i. Vak. abgezogen, zur Zerstörung des Borkomplexes 10 Min. mit 10 ml 20-proz. Salzsäure im siedenden Wasserbad erhitzt und die Lösung i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst und bis zur Sättigung mit Natriumhydrogenkarbonat versetzt. Diese Lösung wurde fünfmal mit je 50 ml Chloroform extrahiert, die vereinigten Extrakte mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde in einer Mischung aus 50 ml Essigsäureäthylester und 50 ml Benzol gelöst und auf eine Säule, 10 cm, Ø 1 cm, mit Aluminiumoxid "neutral" gegeben. Mit 400 ml einer Mischung aus gleichen Teilen Essigsäureäthylester und Benzol wurde eluiert, anschließend mit 200 ml Chloroform. Die

Eluate wurden portionsweise aufgefangen und dünnschichtchromatographisch auf Reinheit geprüft. Die reinen Fraktionen wurden vereinigt, i. Vak. eingedampft, der Rückstand in wenig Methanol gelöst, die Lösung unter Zusatz einer Spatelspitze Adsorptionskohle kurz aufgeköcht und filtriert. Nach Abziehen des Methanols wurde 7b in einer Ausbeute von 200 mg (18 % d. Th.) als ein hellgrünes, zähes Öl erhalten, das über Phosphor(V)-oxid getrocknet wurde. Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich unter dem UV-Licht ein grün fluoreszierender Fleck mit hRf 95.

12.35 mg Substanz (in Acetonitril) : 0.424 ml 0.1 n -HClO₄

$C_{36}H_{63}N_3O_2$	(569.92)	Ber. : Äquiv.-Gew.	285.0
		Gef. : Äquiv.-Gew.	291.3

5.8-Dibutyloxy-chinaldin (8)

In einem 250 ml Dreihalskolben, der mit Rührer, Rückflußkühler und Schliffthermometer ausgestattet war, wurden 100 ml 85-proz. Phosphorsäure auf 95° erhitzt. Unter Rühren wurden 23.7 g (0.1 Mol) 2.5-Dibutyloxy-anilin (3a) und 28.4 g Arsensäure (ortho-Arsensäure, technisches Produkt, Dichte 2.05) zugegeben und nach Erreichen der Temp. von 95° durch den Kühler 8.5 g (0.12 Mol) frisch destillierter Crotonaldehyd so zugetropft, daß die Innentemperatur zwischen 98.5 und 99.5° gehalten wurde. Nach beendeter Zugabe wurde 30 Min. weitergerührt, nach dem Abkühlen auf zerstoßenes Eis gegossen und im Eis-Kochsalz-Bad mit konz. Ammoniaklösung unter Rühren so auf pH 4-6 eingestellt, daß die Temp. der Lösung unter 10° gehalten wurde. Der dabei sich bildende Niederschlag wurde abgesaugt, in Benzol gelöst, die benzolische Lösung mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Anschließend wurde sie auf eine Säule, 10 cm, ϕ 1.5 cm, mit Aluminiumoxid "neutral" gegeben. Es wurde mit Benzol erschöpfend eluiert und das Eluat i. Vak.

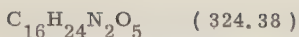
eingedampft. Dabei wurde ein rotbraunes Öl erhalten, das im DC mit dem Fließmittel 3 im UV-Licht einen fluoreszierenden Fleck mit hR_f 61 zeigte. Die Ausbeute betrug 17 g (59 % d. Th.). Eine Probe des Öls wurde nochmals in Benzol gelöst und die Lösung mit Benzol über eine Säule mit Aluminiumoxid "neutral" chromatographiert. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. wurde 8 in hellgelben Kristallen vom Schmp. $29.5 - 32^{\circ}$ erhalten.

16.20 mg Substanz (in Eisessig) : 0.563 ml 0.1 n- $HClO_4$

$C_{18}H_{25}NO_2$ (287.41)	Ber. : Äquiv. -Gew.	287.4
	Gef. : Äquiv. -Gew.	287.9

4-Nitro-2,5-dibutyloxy-acetanilid (9)

Eine Lösung von 150 g (0.633 Mol) 2,5-Dibutyloxy-anilin (3a) in 285 ml Eisessig und 102 g (1 Mol) Acetanhydrid wurde in einem 1 l - Rundkolben 45 Min. am Rückfluß gekocht. Nach Abkühlung auf 10° wurde im Eisbad langsam eine Mischung aus 174 ml (3.9 Mol) 65-proz. Salpetersäure, $d = 1.4$, und 174 ml Wasser so zugetropft, daß die Temp. der Lösung nicht über 15° stieg. Nach beendeter Zugabe wurde 1 Stde. stehengelassen und dann mit 885 ml Wasser verdünnt. Die dabei ausfallenden Kristalle wurden abgenutscht, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. In Benzol gelöst, wurde vom Unlöslichen abfiltriert und das Filtrat auf eine Säule, 3 cm, $\varnothing$ 3 cm, mit Aluminiumoxid "neutral" gegeben. Es wurde erschöpfend mit Benzol eluiert und das Eluat zur Trockene eingedampft. Dabei wurden in einer Ausbeute von 169 g (82.5 % d. Th.) gelbe Blättchen vom Schmp. $71-73^{\circ}$ erhalten. Eine Probe wurde aus Methanol kristallisiert und ergab 9 in Blättchen vom Schmp. $74.5 - 76.5^{\circ}$. Im DC mit dem Fließmittel 9 zeigte sich ein gelber Fleck mit hR_f 73.



Ber.: N = 8.64 %

Gef.: N = 8.85 %

Versuche zur Darstellung von 6-Nitro-5.8-dibutyloxy-chinaldin (10)

A) Aus 5.8-Dibutyloxy-chinaldin (8)

In einem Eis-Kochsalz-Bad wurden 12,2 ml (0.294 Mol) wasserfreie Salpetersäure, $d = 1.52$, langsam zu 37 ml Acetanhydrid getropft, so daß die Temp. der Mischung nicht über 0° stieg. Diese Mischung wurde dann in eine ebenfalls gekühlte Lösung aus 17 g (59 mMol) 5.8-Dibutyloxy-chinaldin (8) in 150 ml Acetanhydrid langsam eingetropft, so daß die Temp. nicht über 10° stieg. Nach 1 Stde. wurde auf zerstoßenes Eis gegeben und mit konz. Ammoniaklösung bis zur neutralen Reaktion versetzt. Die Lösung wurde dreimal mit je 100 ml Benzol extrahiert, die benzolischen Extrakte i. Vak. eingengt und mit verd. Salzsäure ausgeschüttelt. Der salzsaure Extrakt wurde mit verd. Ammoniaklösung stufenweise auf pH 2, pH 4, pH 6 und pH 7 eingestellt und jeweils mit Benzol ausgeschüttelt. Die benzolischen Extrakte wurden vereinigt, mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Es wurde in einer Ausbeute von 6.1 g (27.4 % d. Th.) ein gelbes Pulver vom Schmp. $63-65^\circ$ erhalten. Im DC mit dem Fließmittel 5 zeigten sich zwei gelbe Flecken mit R_f 49 und 61. Bei der Titration in Eisessig wurde bei einer Einwaage von 9.57 mg Substanz und einem Verbrauch von 0.267 ml 0.1 n HClO_4 ein Äquiv.-Gew. von 358,6 (Theorie: 332,4) errechnet. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, daß neben einfach nitriertem Chinaldin auch doppelt nitriertes entstanden war. Dieser Schluß mußte auch aus der Beobachtung gezogen werden, daß beim Hydrieren der Nitroverbindung ein Produkt erhalten wurde, das statt des geforderten Äquiv.-Gew. von 302,4 ein Äquiv.-Gew. von 362,5 aufwies.

B) Aus 4-Nitro-2,5-dibutyloxy-acetanilid (9)

3,24 g (0,01 Mol) 4-Nitro-2,5-dibutyloxy-acetanilid (9) wurden in einer Mischung von 10 ml 36-proz. Salzsäure und 2,5 ml Wasser 30 Min. unter Rühren am Rückfluß gekocht. Dabei wurde der Ansatz zuerst rot, dann schwarz, außerdem trat Entmischung ein. Vermutlich wurde durch die Salzsäure ein oder beide Butylreste abgespalten. Es wurde mit weiteren 3,3 ml 36-proz. Salzsäure, 1 ml Wasser und 1,2 ml technischer ortho-Arsensäure der Dichte 2,05 versetzt und im Wasserbad auf 70° erwärmt. Innerhalb von 3 Stdn. wurden 1,5 g (0,022 Mol) frisch destillierter Crotonaldehyd zugetropft und weitere 2 Stdn. bei 70° gerührt. Nach dem Abkühlen wurde mit 100 ml Wasser verdünnt und unter Rühren mit 8,7 ml konz. Ammoniaklösung versetzt. Anschließend wurden 0,3 g Adsorptionskohle zugegeben, 10 Min. lang gerührt, von den Schmieren abfiltriert, das Filtrat mit 3,3 ml konz. Ammoniaklösung auf pH 6 gebracht, der dabei ausfallende Niederschlag abgesaugt und noch feucht in 45 ml 12-proz. Salzsäure gelöst. Es wurde abermals mit 0,3 g Adsorptionskohle gerührt, filtriert und das Filtrat mit Ammoniaklösung auf pH 6 eingestellt. Nach dem Absaugen des Niederschlages wurde dieser in Benzol gelöst, die Lösung filtriert und das Benzol i. Vak. abgezogen. Es wurden Spuren eines gelben Produktes vom Schmp. 68-71° erhalten.

4-Acetamino-2,5-dibutyloxy-anilin (11)

In einem 1 l-Dreihalskolben mit Tropftrichter und Rückflußkühler wurden 48,6 g (0,15 Mol) 4-Nitro-2,5-dibutyloxy-acetanilid (9) in ca. 400 ml Methanol suspendiert, eine Spatelspitze Raney-Nickel zugegeben und 81 ml (1,29 Mol) 80-proz. Hydrazinhydratlösung langsam zugetropft; dabei erwärmte sich die Mischung. Nach Abklingen der Reaktion wurde im Wasserbad erhitzt und 1 Stde. am Rückfluß gekocht. Darauf wurde auf Zim-

mertemp. abgekühlt und das Raney-Nickel über eine 2 cm hohe Schicht aus Celite 503 abfiltriert. Nach dem Abziehen des Methanols i. Vak. wurde die organische Phase von der wäßr. Phase getrennt, die organische Phase mit Benzol vermischt, die Lösung filtriert und das Benzol i. Vak. abgezogen. Beim Erkalten kristallisierte 11 in farblosen Plättchen aus, die einen Schmp. von 81-82° hatten. Die Ausbeute betrug 42 g (95 % d. Th.). Im DC mit dem Fließmittel 9 zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit hRf 61.

14,55 mg Substanz (in Eisessig) : 0.489 ml 0,1 n HClO₄

$C_{16}H_{26}N_2O_3$	(290,40)	Ber. : Äquiv.-Gew.	294,4
		Gef. : Äquiv.-Gew.	297,5

6-Acetamino-4-hydroxy-5,8-dibutyloxy-chinaldin (12)

43 g (0.146 Mol) 4-Acetamino-2,5-dibutyloxy-anilin (11) wurden in 185 ml Benzol gelöst, mit 22,8 g (0.175 Mol) frisch destilliertem Acetessigester sowie einigen Kristallen p-Toluolsulfonsäure versetzt und am Wasserabscheider so lange gekocht, bis die theoretische Wassermenge von 2,63 ml abgeschieden war. Außerdem wurde der Ansatz dünnschichtchromatographisch kontrolliert. Der Ansatz wurde dann i. Vak. stark eingeeengt und zum Kristallisieren hingestellt. Die Kristalle wurden abgenutscht und mit Cyclohexan gewaschen. Die Ausbeute betrug 46 g (77,5 % d. Th.), der Schmp. 71-72,5°. Eine Probe der Substanz wurde in Benzol gelöst und die Lösung auf eine Säule, 5 cm, Ø 2 cm, mit Aluminiumoxid "neutral" gegeben. Nach dem Eluieren mit Benzol und Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. wurde 3-(4-Acetamino-2,5-dibutyloxy-anilino)-crotonsäure-äthylester mit dem Schmp. 72,5 - 74° erhalten. Im DC mit dem Fließmittel 5 zeigte sich nach dem Sprühen mit Sprühreagens 2 ein schwach gelber Fleck mit hRf 55.

Auf einer Heizplatte wurden 100 ml Diphyl in einem 300 ml Weithals-Erlenmeyerkolben zum Sieden erhitzt, 20 g (0,05 Mol) 3-(4-Acetamino-2,5-dibutyloxy-anilino)-crotonsäureäthylester mit dem Schmp. 71 - 72,5° dazugeschüttet, der Ansatz wieder zum Sieden gebracht und 8 Min. lang auf einer Temp. von 245-250° gehalten. Anschließend wurde abgekühlt und mit Petroläther auf 200 ml verdünnt. Dabei blieb ein dunkles, öliges Produkt ungelöst, von dem die überstehende Lösung abgegossen wurde. Dieser Bodensatz wurde in Benzol gelöst und beide Lösungen getrennt mit je 20 ml verd. Salzsäure geschüttelt. Dabei fiel das Hydrochlorid des Chinaldins aus, das abfiltriert und getrocknet wurde. Anschließend wurde es in Chloroform suspendiert, die Lösung mit verd. Ammoniaklösung geschüttelt, die Chloroformphase abgetrennt, mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Chloroform i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wurde wieder in Benzol gelöst, in der Siedehitze mit Benzin bis zur ersten beginnenden Trübung versetzt und zur Kristallisation hingestellt. Es wurden in einer Ausbeute von 7,3 g (41 % d. Th.) beigefarbene Blättchen von 12 mit dem Schmp. 184,5 - 185,5° erhalten. Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich im UV-Licht ein stark blau fluoreszierender Fleck mit hRf 35.

18,42 mg Substanz (in Eisessig) : 0,499 ml 0,1 n HClO₄

C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O ₄	(360,46)	Ber. :	Äquiv.-Gew.	360,5
		Gef. :	Äquiv.-Gew.	369,1

4-Chlor-6-acetamino-5,8-dibutyloxy-chinaldin (13)

In einem 250 ml Rundkolben mit Rückflußkühler wurden 9 g (25 mMol) 6-Acetamino-4-hydroxy-5,8-dibutyloxy-chinaldin (12) mit 27 ml ($\hat{=}$ 45,2 g $\hat{=}$ 0,294 Mol) Phosphoroxychlorid 2 Stdn. lang gekocht; danach wurde der Ansatz in eine Mischung aus 200 g zerstoßenem Eis und 50 ml konz. Ammoniaklösung gegossen, 1 Stde. gerührt und viermal mit je 50 ml

Chloroform ausgeschüttelt. Nach zweimaligem Ausschütteln mit je 50 ml Wasser wurde die Chloroformphase mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Chloroform i. Vak. abgezogen. Die Lösung des Rückstandes in wenig Benzol wurde über eine Säule, 10 cm, Ø 3 cm, mit Aluminiumoxid "neutral" chromatographiert. Die Säule wurde mit 300 ml Benzol eluiert. Das Eluat wurde portionsweise aufgefangen und im DC geprüft. Die reinen Fraktionen wurden vereinigt und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. In einer Rohausbeute von 7,6 g wurden gelbe Kristallplättchen vom Schmp. 124-126° erhalten. Nach dem Umkristallisieren aus Essigsäureäthylester wurden 6,2 g (65,5 % d. Th.) Produkt mit dem Schmp. 129-132° erhalten. Eine Probe der Substanz wurde nochmals aus Essigsäureäthylester umgelöst und ergab 13 vom Schmp. 136-137°. Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich im UV-Licht ein fluoreszierender Fleck mit hRf 75; mit dem Fließmittel 5 zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit hRf 25.

16,80 mg Substanz (in Eisessig) : 0,438 ml 0,1 n HClO₄

$C_{20}H_{27}ClN_2O_3$	(378,91)	Ber. : Äquiv.-Gew.	378,9
		Gef. : Äquiv.-Gew.	383,6

6-Acetamino-5,8-dibutyloxy-chinaldin (14)

300 mg Kuhn-Katalysator wurden in einer Schüttelente in 50 ml Eisessig suspendiert und bei Normaldruck mit Wasserstoff 3 Stdn. geschüttelt. Dann wurden 3,78 g (10 mMol) 4-Chlor-6-acetamino-5,8-dibutyloxy-chinaldin (13), 820 mg (10 mMol) wasserfreies Natriumacetat und weitere 50 ml Essigsäure zugefügt und der Ansatz bei Normaldruck unter Wasserstoff so lange geschüttelt, bis ungefähr 400 ml (18 mMol) Wasserstoff aufgenommen waren. Dabei wurde die Reaktion im DC verfolgt. Nach dem Abnutzen des Kuhn-Katalysators über eine Schicht aus Celite 503 wurde die

Essigsäure i. Vak. abgezogen, der Rückstand in 75 ml Chloroform gelöst, die Lösung im Schütteltrichter zweimal mit je 25 ml Wasser gewaschen und anschließend mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde erneut i. Vak. abgezogen, der Rückstand in Benzol gelöst und die Lösung über eine Säule, 2 cm, $\varnothing$ 2 cm, mit Aluminiumoxid "neutral" chromatographiert. Es wurde mit 200 ml Benzol eluiert. Die Eluate wurden portionsweise aufgefangen, dünnstschichtchromatographisch auf Reinheit geprüft, die reinen Fraktionen vereinigt und das Benzol i. Vak. abgezogen. Dabei erhielt man in einer Ausbeute von 2.9 g (85 % d. Th.) 14 als fast farbloses Kristallpulver mit einem Schmp. von 123-125°. Im DC mit dem Fließmittel 9 zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit hRf 66, im Fließmittel 5 mit hRf 29, im Fließmittel 2 mit hRf 81.

14.90 mg Substanz (in Eisessig) : 0.437 ml 0,1 n HClO₄

C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O ₃	(344.46)	Ber.:	Äquiv.-Gew.	344.4
		Gef.:	Äquiv.-Gew.	341.0

6-Amino-5,8-dibutyloxy-chinaldin (15)

3.9 g (11.3 mMol) 6-Acetamino-5,8-dibutyloxy-chinaldin (14) wurden in einer Mischung aus 20 ml 35-proz. Salzsäure und 12 ml Wasser 7 Min. am Rückfluß gekocht. Dann wurde in Eiswasser gegossen, mit Ammoniaklösung auf pH 8 gebracht und viermal mit je 25 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Extrakte wurden mit 20 ml Wasser gewaschen, mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wurde in Cyclohexan gelöst und die Lösung auf eine Säule, 1 cm, $\varnothing$ 1 cm, mit Aluminiumoxid "neutral" gegeben. Es wurde mit 150 ml Cyclohexan eluiert und das Eluat i. Vak. eingedampft. In einer Ausbeute von 3.3 g (95 % d. Th.) wurde 15 als blaßgelbes Kristallpulver vom Schmp. 50-52° erhalten. Im DC mit dem Fließmittel 5 zeigte sich im

UV-Licht ein grün fluoreszierender Fleck mit hRf 39.

16.42 mg Substanz (in Eisessig): 0.540 ml 0.1n HClO_4

$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$	(302.42)	Ber.:	Äquiv.-Gew.	302.4
		Gef.:	Äquiv.-Gew.	304.1

6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5,8-dibutyloxy-chinaldin (16)

Eine Mischung aus 1.51 g (5 mMol) 6-Amino-5,8-dibutyloxy-chinaldin (15) sowie 2.31 g (10 mMol) 1-Diäthylamino-4,4-diäthoxy-pentan und 50 mg Ammoniumchlorid wurde im weiten Reagenzglas in einem auf 190° vorgeheizten Paraffinbad rasch erhitzt. Bei 165° begann die Reaktion, erkennbar am lebhaften Schäumen. Unter Rühren mit einem Thermometer wurde etwa 20 Min. im Heizbad belassen. Bei 185° begann sich die zuerst klare Lösung schwach zu trüben; die Reaktion wurde sofort unterbrochen, das Heizbad wurde entfernt. Nach dem Abkühlen wurde der Inhalt des Reagenzglases in eine Suspension von 950 mg (25 mMol) Natriumborhydrid in 50 ml Diglyme gegossen und auf dem Magnetrührer 24 Stdn. gerührt. Danach wurde das Diglyme i. Vak. abgezogen, der Ansatz mit 40 ml 18-proz. Salzsäure 10 Min. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt, anschließend die Salzsäure i. Vak. abgezogen, der Rückstand in Wasser gelöst und die Lösung in einen Scheidetrichter überführt. Mit verd. Ammoniaklösung wurde auf pH 8 gebracht und viermal mit je 50 ml Benzol ausgeschüttelt. Die vereinigten Extrakte wurden mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der Rückstand mit wenig Cyclohexan versetzt. Es wurde über Nacht stehengelassen und vom Unlöslichen abfiltriert. Das Filtrat wurde auf eine Säule, 5 cm, ϕ 2.5 cm, mit Aluminiumoxid "neutral" gegeben; anschließend wurde mit 300 ml Cyclohexan eluiert und die Eluat-Fractionen dünnschichtchromatographisch auf Reinheit geprüft. Diejenigen Fractionen,

die nur Endprodukt enthielten, wurden vereinigt, i. Vak. eingedampft, der Rückstand mit Methanol aufgenommen, die Lösung mit einer Spatelspitze Adsorptionskohle versetzt und kurz aufgeköcht. Nach dem Filtrieren wurde i. Vak. zur Trockne eingedampft und i. Vak. über Phosphor(V)-oxid getrocknet. In einer Ausbeute von 860 mg (39 % d.Th.) wurde 16 als gelbgrünes, zähes Öl erhalten. Im DC mit dem Fließmittel 5 zeigte sich im UV-Licht ein grün fluoreszierender Fleck mit R_f 75.

17,31 mg Substanz (in Acetanhydrid) : 0,766 ml 0,1 n HClO_4

$\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_2$	(443,68)	Ber. : Äquiv.-Gew.	221,8
		Gef. : Äquiv.-Gew.	226,0

1.2. 5.8-Dialkyloxy-chinoline mit verschiedenen Alkyloxy-Gruppen in 5- und 8-Stellung

1.2.1. 5-Methoxy-8-alkyloxy-chinoline

2-Nitro-4-methoxy-phenol 5)

In einem 3 l - Kupferkessel mit aufgesetztem Rückflußkühler wurden 67,2 g (0,4 Mol) 2-Nitro-4-methoxy-anilin in einer Lösung von 52 g Kaliumhydroxid in 600 ml Wasser auf einem Bunsenbrenner angeheizt und 16 Stdn. unter Rühren auf dem Magnetrührer gekocht. Nach dem Abkühlen wurde angesäuert, der ausgefallene Niederschlag abgenußt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt wurde aus 160 ml Alkohol kristallisiert. Es wurden 60 g (89 % d.Th.) rote Nadeln vom Schmp. $78-80^\circ$ (Lit. ⁵) ; 82°) erhalten.

1-Brom-2-(2-methoxy-äthoxy)-äthan 13)

Zu einer im Eis-Kochsalz-Bad auf -10° gekühlten Mischung aus 120,2 g (1 Mol) 2-(2-Methoxy-äthoxy)-äthanol und 20,5 g (0,26 Mol) Pyridin wurden unter Rühren und Kühlen 100 g (0,37 Mol) Phosphortribromid so eingetropft, daß die Temp. nicht über 0° stieg. Anschließend wurde 2 Stdn. lang im Eisbad gehalten, dann über Nacht bei Raumtemperatur. Der Ansatz wurde unter Rühren in 500 ml Eiswasser gegossen, die Mischung 15 Min. auf dem Magnetrührer gerührt und anschließend fünfmal mit je 50 ml Petrol-äther sowie dreimal mit je 50 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden zweimal mit je 30 ml einer 5-proz. Sodalösung und zweimal mit je 20 ml Wasser gewaschen und anschließend über Calciumchlorid getrocknet. Nach dem vorsichtigen Eindampfen i. Vak. wurde in einer Ausbeute von 65,8 g (36 %) eine klare, farblose Flüssigkeit erhalten: $n_D^{20} = 1,451$; $\text{Sdp.}_{760} = 172-174^{\circ}$.

16,91 mg Substanz: 0,73 ml 0,1 n AgNO_3 , $F = 1,2904$.

$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{BrO}_2$ (183,06)

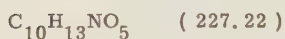
Ber.: Br = 43,6 %

Gef.: Br = 44,6 %

1-Nitro-5-methoxy-2-(2-methoxy-äthoxy)-benzol (2c)

In einem mit Rückflußkühler, Rührer und Tropftrichter ausgestatteten 1 l-Dreihalskolben wurden 67,5 g (0,4 Mol) 2-Nitro-4-methoxy-phenol in 400 ml Dimethylformamid gelöst, unter Rühren mit 300 g (2,2 Mol) wasserfreiem Kaliumkarbonat versetzt und mit einem Heizpilz zum Sieden erhitzt. Innerhalb von 30 Min. wurden 48 g (0,335 Mol) 1-Brom-2-methoxy-äthan ⁵⁴⁾ zugetropft und anschließend 90 Min. am Rückfluß unter Rühren gekocht. Dann wurde noch heiß vom Kaliumkarbonat abgenutscht, mit

400 ml heißem Benzol nachgewaschen und nach dem Abkühlen das Filtrat mit 400 ml Wasser versetzt. Die dabei sich abscheidende benzolische Phase wurde abgetrennt und die wäßr. Phase fünfmal mit je 150 ml Benzol ausgeschüttelt; die vereinigten benzolischen Extrakte wurden anschließend zunächst so lange mit verd. Sodalösung gewaschen, bis die ablaufende wäßr. Phase nur noch gelblich gefärbt war, und dann zweimal mit je 100 ml Wasser gewaschen, bevor mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet wurde. Nach dem Filtrieren wurde die Lösung i. Vak. stark eingengt und auf eine Säule, 25 cm, $\varnothing$ 2.5 cm, mit Aluminiumoxid "neutral" gegeben; es wurde erschöpfend mit Benzol eluiert und die Eluat-Fractionen dünn-schicht-chromatographisch auf Reinheit geprüft. Die reinen Fractionen wurden vereinigt, das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der Rückstand zum Kristallisieren hingestellt. In einer Ausbeute von 57.2 g (75 % d. Th.) wurde 2c in hellgelben Nadeln vom Schmp. 47-48° erhalten. Im DC mit dem Fließmittel 8 und dem Sprühreagenz 1 zeigte sich im UV-Licht ein löschender Fleck mit hRf 62.



Ber.: N = 6.16 %

Gef.: N = 5.95 %

1-Nitro-5-methoxy-2-[2-(2-methoxy-äthoxy)-äthoxy]-benzol (2d)

In einem mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter versehenen 1 l-Dreihalskolben wurden 67.5 g (0.4 Mol) 2-Nitro-4-methoxy-phenol ⁵) in 400 ml Dimethylformamid (DMF) gelöst, die Lösung unter lebhaftem Rühren mit 300 g (2.2 Mol) wasserfreiem Kaliumkarbonat versetzt und mit einem Heizpilz zum Sieden erhitzt. Dann wurden innerhalb von 30 Min. 55.8 g (0.3 Mol) 1-Brom-2-(2-methoxy-äthoxy)-äthan eingetropft und anschließend 2 Stdn. am Rückfluß unter Rühren gekocht. Es wurde noch heiß vom Kaliumkarbonat abgenutscht, mit 400 ml heißem Benzol nachgewaschen

und nach dem Abkühlen das Filtrat mit 400 ml Wasser versetzt. Die dabei sich abscheidende benzolische Phase wurde abgetrennt, die wäßr., DMF-haltige Lösung achtmal mit je 100 ml Benzol ausgeschüttelt, die vereinigten benzolischen Extrakte so oft mit verd. Sodalösung gewaschen, bis diese nach dem Schütteln nur noch schwach gelblich gefärbt war, anschließend zweimal mit je 100 ml Wasser gewaschen und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Filtrieren wurde die Lösung i. Vak. stark eingengt und auf eine Säule, 25 cm, $\varnothing$ 2.5 cm, mit Aluminiumoxid "neutral" gegeben; es wurde mit 300 ml Benzol eluiert, die Eluate wurden portionsweise aufgefangen und dünnschichtchromatographisch auf Reinheit geprüft. Im DC mit dem Fließmittel 2 und dem Sprühreagenz 1 zeigte sich im UV-Licht ein löschender Fleck mit R_f 61, bei späteren Fraktionen noch ein zusätzlicher löschender Fleck mit R_f 48. Die ersteren reinen Fraktionen wurden vereinigt und i. Vak. eingedampft. Es wurde in einer Ausbeute von 45.3 g (55.7 % d. Th.) ein orangefarbenes Öl erhalten.

1-Nitro-5-methoxy-2-(2-diäthylamino-äthoxy)-benzol (2e)

In einem 1 l-Dreihalskolben, der mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter ausgestattet war, wurden 33.75 g (0.2 Mol) 2-Nitro-4-methoxyphenol in etwa 300 ml Dimethylformamid gelöst und die Lösung unter lebhaftem Rühren mit 152 g (1.1 Mol) wasserfreiem Kaliumkarbonat versetzt. Nun wurde mit einem Heizpilz zum Sieden erhitzt und unter Rühren 20.3 g (0.15 Mol) 2-Chlor-1-diäthylamino-äthan innerhalb von 20 Min. zugetropft. Danach wurde 3 Stdn. weiter unter Rühren am Rückfluß gekocht und anschließend noch heiß vom Kaliumkarbonat abgenutscht. Es wurde mit 300 ml heißem Benzol nachgewaschen, das gesamte Filtrat nach dem Abkühlen mit 300 ml Wasser versetzt, die benzolische Phase abgetrennt und die wäßr. Phase viermal mit je 100 ml Benzol ausgeschüttelt. Die vereinigten benzolischen Extrakte wurden wiederholt mit verd. Natronlauge gewaschen,

bis die wäßr. Phase nur noch schwach gelblich gefärbt war. Dann wurde mit Wasser neutral gewaschen, mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Die Lösung wurde auf eine Säule, 7 cm, Φ 6 cm, mit Aluminiumoxid "basisch" gegeben; nach der Elution mit 300 ml Benzol wurden die Eluat-Fractionen dünn-schichtchromatographisch auf Reinheit geprüft. Die reinen Fractionen wurden vereinigt und i. Vak. eingedampft. In einer Ausbeute von 31.1 g (77,2 % d. Th.) wurde ein goldgelbes Öl erhalten. Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich ein gelber Fleck mit hRf 66.

5-Methoxy-2-(2-methoxy-äthoxy)-anilin (3c)

In einer Parr-Druckflasche wurden etwa 200 mg Kuhn-Katalysator in 50 ml Methanol suspendiert und unter einem Druck von 4.75 at etwa 1 Stde. vorhydriert. Dann wurden 18.2 g (0.08 Mol) 2c sowie weitere 100 ml Methanol zugegeben und bei 4.75 at Druck so lange in der Parr-Apparatur hydriert, bis nach etwa 4 Stdn. keine Wasserstoff-Aufnahme mehr festgestellt werden konnte. Die Reaktion wurde dünn-schichtchromatographisch kontrolliert. Nach Beendigung der Reaktion wurde der Katalysator über Celite 503 abgenutscht, das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und in einer Ausbeute von 15.3 g (97 % d. Th.) 3c als schwach grünlich gefärbtes Öl erhalten, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Im DC mit dem Fließmittel 7 und dem Sprühreagenz 2 zeigte sich ein intensiv gelber Fleck mit hRf 74.

19.56 mg Substanz (in Eisessig) : 0.986 ml 0.1 n HClO_4

$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_3$	(197.24)	Ber. : Äquiv.-Gew.	197.2
		Gef. : Äquiv.-Gew.	198.4

5-Methoxy-2-[2-(2-methoxy-äthoxy)-äthoxy]-anilin (3d)

In einer Parr-Druckflasche wurden etwa 200 mg Kuhn-Katalysator in 50 ml Methanol 1 Stde. vorhydriert und anschließend 27.1 g (0.1 Mol) 1-Nitro-5-methoxy-2-[2-(2-methoxy-äthoxy)-äthoxy]-benzol (2d) sowie weitere 100 ml Methanol zugegeben. Nun wurde in der Parr-Apparatur bei 4.75 at so lange hydriert, bis kein Wasserstoff mehr aufgenommen wurde. Der Ansatz wurde über eine Schicht Celite 503 abgenutscht, mit Aceton nachgewaschen und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Es blieb 3d als hellgelbes Öl zurück, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte und im DC mit dem Fließmittel 2 und dem Sprühreagenz 2 einen intensiv gelben Fleck mit hRf 50 zeigte. Die Ausbeute war quantitativ.

22.73 mg Substanz (in Eisessig) : 0.935 ml 0.1 n HClO₄

C ₁₂ H ₁₉ NO ₄	(241.29)	Ber. : Äquiv.-Gew.	241.3
		Gef. : Äquiv.-Gew.	243.0

5-Methoxy-2-(2-diäthylamino-äthoxy)-anilin (3e)

In einer Parr-Druckflasche wurden etwa 200 mg Kuhn-Katalysator in 50 ml Methanol 1 Stde. bei einem Druck von 4.75 at vorhydriert, sodann 44.5 g (166 mMol) 1-Nitro-5-methoxy-2-(2-diäthylamino-äthoxy)-benzol (2e) sowie weitere 100 ml Methanol zugesetzt und anschließend so lange in der Parr-Apparatur bei einem Druck von 4.75 at hydriert, bis kein Wasserstoff mehr aufgenommen wurde. Der Ansatz wurde dann über Celite 503 abgenutscht, mit Aceton nachgewaschen und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Es blieb 3e als gelbliches Öl zurück, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Die Ausbeute betrug 39 g (98.7 % d. Th.). Im DC mit dem Fließmittel 2 und dem Sprühreagenz 2 zeigte sich ein intensiv gelber Fleck mit hRf 77.

11.72 mg Substanz (in Eisessig) : 0.953 ml 0.1 n HClO_4

$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$	(238.33)	Ber. : Äquiv. -Gew.	119.2
		Gef. : Äquiv. -Gew.	123.0

5-Methoxy-8-(2-methoxy-äthoxy)-2,4-dimethyl-chinolin (4c)

Eine Lösung von 15.8 g (0.08 Mol) 5-Methoxy-2-(2-methoxy-äthoxy)-anilin (3c) in 150 ml Toluol wurde mit 9 g (0.09 Mol) Acetylaceton unter Zusatz einiger Kristalle p-Toluolsulfonsäure als Katalysator so lange am Wasserabscheider gekocht, bis die theoretisch zu erwartende Wassermenge (1.44 ml) abgeschieden war. Das Toluol wurde i. Vak. abgezogen und die zurückbleibende sirupöse Flüssigkeit unter Rühren in etwa 100 ml eisgekühlte konz. Schwefelsäure eingetropf, wobei darauf geachtet wurde, daß die Temp. 10° nicht überstieg. Nach einiger Zeit hatte sich die Substanz klar gelöst, worauf der Ansatz auf zerstoßenes Eis gegossen und mit konz. Ammoniaklösung bis zur alkalischen Reaktion versetzt wurde. Es wurde viermal mit je 150 ml Chloroform ausgeschüttelt, die vereinigten Extrakte mit 100 ml Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Chloroform i. Vak. abgezogen. Durch Kristallisieren des Rückstandes aus 100 ml Cyclohexan wurden in einer Ausbeute von 17.8 g (85.4 % d. Th.) hellgraue Nadeln vom Schmp. $80 - 81.5^{\circ}$ erhalten. Nochmaliges Umlösen einer Probe aus Cyclohexan ergab 4c in Nadeln vom Schmp. $81 - 82.5^{\circ}$. Im DC mit dem Fließmittel 7 zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit hRf 71.

15.75 mg Substanz (in Eisessig) : 0.607 ml 0.1 n HClO_4

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3$	(261.33)	Ber. : Äquiv. -Gew.	261.3
		Gef. : Äquiv. -Gew.	259.5

5-Methoxy-8-[2-(2-methoxy-äthoxy)-äthoxy]-2,4-dimethyl-chinolin (4d)

21,7 g (0,09 Mol) 5-Methoxy-2-[2-(2-methoxy-äthoxy)-äthoxy]-anilin (3d) wurden in einem 250 ml Rundkolben in 150 ml Toluol gelöst und die Lösung nach Zugabe von 10 g (0,1 Mol) Acetylaceton und einigen Kristallen p-Toluolsulfonsäure so lange am Wasserabscheider gekocht, bis die zu erwartende Wassermenge von 1,62 ml abgeschieden war. Dann wurde die Lösung i. Vak. eingedampft und der Rückstand, eine hellbraune, sirupöse Flüssigkeit, in etwa 100 ml konz. eisgekühlte Schwefelsäure eingetropft, wobei die Temp. nicht über 10° stieg. Nach beendeter Zugabe wurde auf 1 kg zerstoßenes Eis gegossen, mit Ammoniaklösung alkalisch gemacht und die dabei erhaltene milchigweiße Flüssigkeit fünfmal mit je 100 ml Benzol extrahiert. Die vereinigten benzolischen Extrakte wurden mit Wasser geschüttelt, mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und die i. Vak. auf etwa 100 ml eingegangene Lösung auf eine Säule, 8 cm, ϕ 2 cm, mit Aluminiumoxid "basisch" gegeben. Es wurde mit 150 ml Benzol eluiert, das Eluat wurde i. Vak. eingedampft, der Rückstand in verd. Essigsäure gelöst, die Lösung dreimal mit je 50 ml Benzol und zweimal mit je 20 ml Chloroform ausgeschüttelt, die Extrakte verworfen, sodann die wäßr. Phase mit festem Natriumhydrogenkarbonat auf pH 7 gebracht und fünfmal mit je 50 ml Benzol ausgeschüttelt. Die hierbei erhaltenen Extrakte wurden vereinigt, mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Cyclohexan kristallisiert. Es wurde in einer Ausbeute von 17,5 g (57,4 % d. Th.) 4d in farblosen Nadeln vom Schmp. 48-49° erhalten. Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit R_f 49, im DC mit dem Fließmittel 7 betrug der R_f -Wert 56.

20,78 mg Substanz (in Eisessig) : 0,661 ml 0,1 n HClO_4

$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_4$	(305,38)	Ber. : Äquiv. -Gew.	305,4
		Gef. : Äquiv. -Gew.	314,6

5-Methoxy-8-(2-diäthylamino-äthoxy)-2,4-dimethyl-chinolin (4e)

34 g (0,143 Mol) 5-Methoxy-2-(2-diäthylamino-äthoxy)-anilin (3e) wurden in 250 ml p-Xylol gelöst und mit 42,9 g (0,429 Mol) Acetylacetone versetzt. Nach Zusatz einer Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure wurde so lange am Wasserabscheider gekocht, bis die theoretisch zu erwartende Wassermenge von 2,57 ml abgeschieden war. Dann wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand, ein hellbraun gefärbtes Öl, unter Rühren in 200 ml eiskühlte konz. Schwefelsäure so eingetropft, daß die Temp. 10° nicht überstieg. Nachdem eine klare Lösung entstanden war, wurde der Ansatz auf etwa 1 kg zerstoßenes Eis gegossen und mit konz. Ammoniaklösung vorsichtig auf pH 8-9 gebracht. Dabei fiel das Produkt in Form silbrig glänzender Blättchen aus. Diese wurden abgenutscht, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Es wurden 41 g (95 % d. Th.) 4e als hellgraues Pulver vom Schmp. 44-46° erhalten. Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit hRf 57.

18,13 mg Substanz (in Eisessig): 1,179 ml 0,1 n HClO₄

C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O ₂	(302,42)	Ber.:	Äquiv.-Gew.	151,2
		Gef.:	Äquiv.-Gew.	153,8

6-Nitro-5-methoxy-8-(2-methoxy-äthoxy)-2,4-dimethyl-chinolin (5c)

In einer Eis-Kochsalz-Mischung wurden 28 ml Essigsäureanhydrid gekühlt und tropfenweise mit 12,6 ml (180 mMol) 65-proz. Salpetersäure, d = 1,4, versetzt, so daß die Temp. während der Zugabe 10° nicht überstieg. Diese Mischung wurde in eine ebenfalls gekühlte Suspension von 15,6 g (60 mMol) 4c in 90 ml Essigsäureanhydrid in Abständen von 10 Min. in Portionen zu je 5 ml so eingetropft, daß die Temp. der dabei entstehen-

den Lösung nicht über 5° stieg. Nach beendeter Zugabe blieb der Ansatz 3 Stdn. stehen, wobei die Temp. der Lösung unter 5° gehalten wurde. Dann wurde auf eine Mischung aus 1 kg zerstoßenem Eis und 300 ml konz. Ammoniaklösung gegossen und der sich dabei bildende gelbe Niederschlag nach 1 Stde. abgenutscht. Der Rückstand wurde mit 200 ml Wasser gewaschen und noch feucht in 300 ml Benzol gelöst. Die dabei sich bildende Wasserphase wurde im Scheidetrichter abgetrennt, die Benzolphase zweimal mit je 100 ml Wasser geschüttelt und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Filtrieren wurde die Lösung i. Vak. eingeeengt und auf eine Säule, 8 cm, ϕ 1 cm, mit Aluminiumoxid "basisch" gegeben. Es wurde mit 150 ml Benzol eluiert und die Eluat-Fractionen dünn-schicht-chromatographisch auf Reinheit geprüft. Die reinen Fractionen wurden vereinigt und i. Vak. zur Trockene eingedampft. In einer Ausbeute von 12,8 g (70 % d. Th.) wurde ein gelbes Pulver vom Schmp. $92 - 93,5^{\circ}$ erhalten. Eine Probe wurde aus Cyclohexan kristallisiert und ergab 5c als hellgelbes Kristallpulver vom Schmp. $95-96^{\circ}$. Im DC mit dem Fließmittel 7 zeigte sich ein gelber Fleck mit hRf 64.

17.25 mg Substanz (in Acetanhydrid) : 0.567 ml 0,1 n HClO_4

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$	(306.32)	Ber. :	Äquiv.-Gew.	306.3
		Gef. :	Äquiv.-Gew.	304.2

6-Nitro-5-methoxy-8-[2-(2-methoxy-äthoxy)-äthoxy]-2,4-dimethyl-
chinolin (5d)

11.2 ml Acetanhydrid wurden in einer Eis-Kochsalz-Mischung auf -10° abgekühlt und unter Rühren 5.0 ml (72 mMol) 65-proz. Salpetersäure, $d = 1.4$, so eingetropft, daß die Temp. der Mischung nicht über $+10^{\circ}$ stieg. Diese Mischung wurde in eine eisgekühlte Lösung von 7.3 g (24 mMol) 5-Methoxy-8 [2-(2-methoxy-äthoxy)-äthoxy]-2,4-dimethyl-chinolin (4d)

in 36 ml Acetanhydrid in Portionen zu je 2 ml in Abständen von 10 Min. eingetropft, wobei die Temp. nicht über 5° stieg. Nach beendeter Zugabe wurde noch 5 Stdn. im Eisbad gehalten, dann auf 500 g zerstoßenes Eis gegossen und mit Ammoniaklösung alkalisch gemacht. Der dabei entstehende gelbe Niederschlag wurde nach 1 Stde. abgenutscht, mit Wasser gewaschen und noch feucht in 200 ml Benzol gelöst. Die Wasserphase wurde abgetrennt, die benzolische Phase zweimal mit je 100 ml Wasser geschüttelt, mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde aus 70 ml Cyclohexan kristallisiert. Das in einer Ausbeute von 4,6 g erhaltene Rohprodukt vom Schmp. $79-82^{\circ}$ wurde nochmals aus 100 ml Cyclohexan umgelöst. Dabei wurde in einer Ausbeute von 4,3 g (50,6 % d. Th.) 5d in zitronengelben Nadelchen vom Schmp. $80,5 - 82^{\circ}$ erhalten. Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich ein gelber Fleck mit hRf 33.

15,39 mg Substanz (in Eisessig) : 0,435 ml 0,1 n HClO_4

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$	(350,38)	Ber. : Äquiv.-Gew.	350,4
		Gef. : Äquiv.-Gew.	353,5

6-Nitro-5-methoxy-8-(2-diäthylamino-äthoxy)-2,4-dimethyl-chinolin (5e)

In einer Eis-Kochsalz-Mischung wurden 50 ml (1,2 Mol) Salpetersäure, $d = 1,52$, auf -5° abgekühlt; dann wurden unter Rühren in kleinen Anteilen 10 g (33 mMol) 5-Methoxy-8-(2-diäthylamino-äthoxy)-2,4-dimethyl-chinolin (4e) so in die Salpetersäure eingetragen, daß die Temp. der Mischung nicht über -2° stieg. Sobald eine klare Lösung entstanden war, wurde auf zerstoßenes Eis gegossen, mit Ammoniaklösung alkalisch gemacht und sechsmal mit je 50 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser geschüttelt, mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde in einer Mischung aus gleichen Teilen Benzol und Cyclohexan gelöst. Vom Ungelösten wurde

abfiltriert, das Filtrat auf eine Säule, 5 cm, ϕ 1.5 cm, mit Aluminium-oxid "basisch" gegeben, die Säule mit 300 ml Benzol eluiert und die Eluat-Fractionen dünn-schicht-chromatographisch überprüft. Diejenigen Fractionen, die nur Endprodukt enthielten, wurden vereinigt und i. Vak. eingedampft. Anschließend wurde aus 250 ml Cyclohexan kristallisiert. In einer Ausbeute von 4.7 g (41 % d. Th.) wurde 5e in goldgelben Blättchen vom Schmp. 101-103° erhalten. Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich ein gelber Fleck mit hRf 72.

17.66 mg Substanz (in Eisessig) : 1.017 ml 0,1 n HClO₄

C ₁₈ H ₂₅ N ₃ O ₄	(347.42)	Ber. : Äquiv. -Gew.	173.7
		Gef. : Äquiv. -Gew.	173.6

6-Nitro-5-methoxy-8-butyloxy-2,4-dimethyl-chinolin (5f)

2 g (87 mMol) Natrium wurden in einem 500 ml-Rundkolben in 200 ml Methanol gelöst, 17.3 g (50 mMol) 6-Nitro-5,8-dibutyloxy-2,4-dimethyl-chinolin (5a) zugesetzt und die Lösung 5 Stdn. am Rückfluß gekocht. Eine Probe der Lösung wurde in Wasser gegossen, mit Chloroform ausgeschüttelt und die organische Phase im DC untersucht. Bei Verwendung des Fließmittels 5 war nur ein gelber Fleck mit hRf 46 sichtbar, während 5a einen gelben Fleck mit hRf 60 zeigte. Daraufhin wurde das Methanol i. Vak. abgezogen, der Rückstand in 300 ml Benzol gelöst, die Lösung fünfmal mit je 50 ml Wasser ausgeschüttelt und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Die erhaltene Lösung wurde i. Vak. auf etwa 100 ml eingeeengt und mit Benzol über eine Säule, 10 cm, ϕ 2.5 cm, mit Aluminiumoxid "neutral" chromatographiert. Das Eluat wurde i. Vak. stark eingeeengt und zum Kristallisieren hingestellt. Es wurde 5f in einer Ausbeute von 11.7 g (77 % d. Th.) als zitronengelbes Kristallpulver vom Schmp. 105-107° erhalten.

19,60 mg Substanz (in Acetonitril) : 0,647 ml 0,1 n HClO_4

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$	(304,35)	Ber. : Äquiv.-Gew.	304,3
		Gef. : Äquiv.-Gew.	302,9

Der Misch-Schmp. mit einem nach der gleichen Methode aus 6-Nitro-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin (5g) ⁴⁶⁾ hergestellten 6-Nitro-8-methoxy-5-butyloxy-2,4-dimethyl-chinolin betrug 87-117°.

6-Amino-5-methoxy-8-(2-methoxy-äthoxy)-2,4-dimethyl-chinolin (6c)

7,65 g (25 mMol) 6-Nitro-5-methoxy-8-(2-methoxy-äthoxy)-2,4-dimethyl-chinolin (5c) wurden in 400 ml Aceton gelöst und nach Zusatz einer Spatelspitze Raney-Nickel in einer Schüttelente so lange hydriert, bis das Doppelte der theoretisch erforderlichen Wasserstoffmenge aufgenommen war (3,36 l). Die Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch überwacht. Nach beendeter Reaktion wurde der Ansatz über eine Schicht aus Celite 503 abgenutscht, das Filtrat i. Vak. eingedampft und der dabei erhaltene Rückstand in 300 ml Cyclohexan gelöst. Die Lösung wurde nach Zusatz von 3 g Aluminiumoxid "basisch" unter lebhaftem Umschwenken 1 Min. gekocht und anschließend filtriert. Beim Abkühlen fielen schwach bräunlich gefärbte Nadeln aus, die abgenutscht und getrocknet wurden. Die Ausbeute an 6c betrug 5,85 g (85 % d. Th.), der Schmp. 122-123°. Im DC mit dem Fließmittel 7 zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit hRf 29.

15,12 mg Substanz (in Acetanhydrid) : 0,552 ml 0,1 n HClO_4

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$	(276,34)	Ber. : Äquiv.-Gew.	276,3
		Gef. : Äquiv.-Gew.	273,9

6-Amino-5-methoxy-8-[2-(2-methoxy-äthoxy)-äthoxy]-2,4-dimethyl-
chinolin (6d)

4.55 g (13 mMol) 6-Nitro-5-methoxy-8-[2-(2-methoxy-äthoxy)-äthoxy]-2,4-dimethyl-chinolin (5d) wurden in 200 ml Aceton gelöst und nach Zusatz einer Spatelspitze Raney-Nickel in der Hydrierente bei Normaldruck so lange hydriert, bis etwa das Doppelte der theoretisch erforderlichen Wasserstoffmenge aufgenommen war (1.75 l). Nach dem Abnutschen über eine Schicht aus Celite 503 und dem Eindampfen des Filtrats i. Vak. wurde der verbleibende Rückstand von 3.9 g und dem Schmp. 91-93° aus Benzol kristallisiert. Dabei wurde in einer Ausbeute von 3.05 g (73.3 % d. Th.) 6d in farblosen Nadelchen vom Schmp. 95-96° erhalten. Im DC mit dem Fließmittel 6 zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit hRf 79.

13.85 mg Substanz (in Acetanhydrid) : 0.470 ml 0.1 n HClO₄

C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₄ (320.39)	Ber.:	Äquiv.-Gew.	320.4
	Gef.:	Äquiv.-Gew.	319.6

6-Amino-5-methoxy-8-(2-diäthylamino-äthoxy)-2,4-dimethyl-chinolin (6e)

5.2 g (15 mMol) 6-Nitro-5-methoxy-8-(2-diäthylamino-äthoxy)-2,4-dimethyl-chinolin (5e) wurden in 200 ml Aceton gelöst, die Lösung mit einer Spatelspitze Raney-Nickel versetzt und bei Normaldruck in einer Hydrierente so lange hydriert, bis das Doppelte der theoretisch erforderlichen Wasserstoffmenge aufgenommen war (2.02 l). Dann wurde über Celite 503 abgenutscht, mit Aceton nachgewaschen und das Filtrat i. Vak. eingedampft. In quantitativer Ausbeute wurde 6e als cremefarbenes Pulver vom Schmp. 98-100° erhalten. Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich im UV-Licht

ein blau fluoreszierender Fleck mit hRf 30.

12.95 mg Substanz (in Eisessig) : 0.822 ml 0.1 n HClO_4

$\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$	(317.44)	Ber. : Äquiv.-Gew.	158.7
		Gef. : Äquiv.-Gew.	157.5

6-Amino-5-methoxy-8-butyloxy-2,4-dimethyl-chinolin (6f)

In einem 250 ml - Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Rückflußkühler und Heizpilz wurden 4.5 g (15 mMol) 6-Nitro-5-methoxy-8-butyloxy-2,4-dimethyl-chinolin (5f) in 45 ml Toluol gelöst, zur Lösung 0.19 ml Eisessig zugegeben und unter Rühren 10 g (0.18 Mol) Eisenpulver eingestreut. Nachdem das Gemisch unter Rühren zum Sieden erhitzt worden war, wurde durch den Kühler in Abständen von 10 Min. je 1 Tropfen Wasser gegeben, insgesamt 19 Tropfen. Der Ansatz wurde, da das Amin stark luftempfindlich war, abgekühlt, das Eisen schnell abfiltriert und das Toluol i. Vak. unter Durchleiten eines schwachen Stickstoffstromes abgezogen. Das dabei erhaltene Produkt konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden und wurde sofort weiterverarbeitet.

6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5-methoxy-8-(2-methoxy-äthoxy)-2,4-dimethyl-chinolin (7c)

Im weiten Reagenzglas wurden 4.97 g (18 mMol) 6-Amino-5-methoxy-8-(2-methoxy-äthoxy)-2,4-dimethyl-chinolin (6c) sowie 21.1 g (54 mMol) 1-Diäthylamino-4,4-diäthoxy-pentan und 100 mg Ammoniumchlorid in ein auf 175° vorgeheiztes Paraffinbad gebracht und von Erreichen der Temp. von 162° an 20 Min. in diesem Bad belassen. Dabei stieg die Temp. des

Inhalts langsam auf 175° ; es wurde mit einem Thermometer dauernd gerührt, um das Ammoniumchlorid aufzuwirbeln. Anschließend wurde noch einmal kurz auf 190° erhitzt und dann das Reagenzglas aus dem Heizbad genommen. Nach dem Abkühlen wurde der Inhalt mit 100 ml Methanol in eine Parr-Druckflasche gespült, mit 50 mg Platinoxid versetzt und über Nacht bei einem Druck von 4,75 at hydriert. Die Lösung wurde filtriert, i. Vak. eingedampft, der dabei erhaltene Rückstand in 50 ml verd. Salzsäure gelöst, die Lösung fünfmal mit je 25 ml Chloroform ausgeschüttelt, dann mit festem Natriumhydrogenkarbonat auf pH 7 gebracht und siebenmal mit je 50 ml Benzol ausgeschüttelt. Die vereinigten benzolischen Extrakte wurden einmal mit gesättigter Natriumhydrogenkarbonatlösung geschüttelt, mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Die eingengte Lösung wurde auf eine Säule, 10 cm, ϕ 1 cm, mit Aluminiumoxid "basisch" gegeben, die Säule mit 400 ml Benzol eluiert und die Eluat-Fractionen dünn-schichtchromatographisch auf Reinheit geprüft. Die reinen Fractionen wurden i. Vak. eingengt, die Lösung mit 1 g Aluminiumoxid "basisch" versetzt und aufgeköcht. Nach dem Filtrieren wurde i. Vak. eingedampft. Es wurden 3,9 g (52 % d. Th.) 7c als gelbgrünes, zähes Öl erhalten, das i. Vak. über Phosphor(V)-oxid getrocknet wurde. Im DC mit dem Fließmittel 7 zeigte sich im UV-Licht ein grün fluoreszierender Fleck mit R_f 62.

17.20 mg Substanz (in Eisessig): 0.817 ml 0.1 n HClO_4

$\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_3$	(417.60)	Ber.:	Äquiv.-Gew.	208,8
		Gef.:	Äquiv.-Gew.	210,5

6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5-methoxy-8-[2-(2-methoxy-äthoxy)-äthoxy]-2,4-dimethyl-chinolin (7d)

1,6 g (5 mMol) 6-Amino-5-methoxy-8-[2-(2-methoxy-äthoxy)-äthoxy]-2,4-dimethyl-chinolin (6d) wurde im weiten Reagenzglas in 5,8 g (25 mMol) 1-Diäthylamino-4,4-diäthoxy-pentan suspendiert, etwa 50 mg Ammoniumchlorid zugesetzt und das Reagenzglas in ein auf 180° vorgeheiztes Paraffinbad eingestellt. Bei 158° begann die Reaktion, erkennbar an der lebhaften Entwicklung von Dampfblasen. Innerhalb von 20 Min. stieg die Temp. langsam auf 175°; dabei wurde dauernd mit dem Thermometer umgerührt, um das Ammoniumchlorid aufzuwirbeln. Danach wurde weiter bis auf 185° erhitzt und nach insgesamt 30 Min. die Reaktion abgebrochen. Der Inhalt des Reagenzglases wurde mit Methanol in eine Parr-Druckflasche gespült und nach Zusatz von etwa 50 mg Platinoxid in der Parr-Apparatur bei 4,75 at Druck über Nacht hydriert. Danach wurde das Platin abfiltriert, das Filtrat i. Vak. eingedampft und der Rückstand in Cyclohexan gelöst. Nach dem Filtrieren wurde die Lösung i. Vak. eingedampft, der Rückstand in 50 ml verd. Salzsäure gelöst und die Lösung mit festem Natriumhydrogenkarbonat nacheinander auf pH 2, pH 4, pH 6 und pH 7 eingestellt und jedesmal zweimal mit je 15 ml Benzol ausgeschüttelt. Diese benzolischen Extrakte wurden verworfen. Sodann wurde bei pH 7 dreimal mit je 100 ml Chloroform ausgeschüttelt und die vereinigten Extrakte nach Trocknen mit wasserfreiem Natriumsulfat i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde in wenig Cyclohexan aufgenommen, die Lösung auf eine Säule, 20 cm, Ø 2 cm, mit Aluminiumoxid "basisch" gegeben und die Säule zur Entfernung von möglicherweise noch vorhandenem 1-Diäthylamino-4,4-diäthoxy-pentan mit 400 ml Cyclohexan eluiert. Das Eluat wurde verworfen. Anschließend wurde mit 300 ml einer Mischung aus 8 Tln. Benzol und 2 Tln. Chloroform eluiert und dieses Eluat portionsweise aufgefangen. Die einzelnen Fraktionen wurden dünnschichtchromatographisch auf Reinheit geprüft. Die reinen Fraktionen wurden vereinigt, i. Vak. eingedampft, der Rückstand in wenig Cyclo-

hexan gelöst, die Lösung nochmals auf eine kurze Säule, 2 cm, Ø 2 cm, mit Aluminiumoxid "basisch" gegeben und diese mit etwa 100 ml Cyclohexan eluiert. Das Eluat wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand, ein helles, gelbgrünes Öl, über Phosphor(V)-oxid getrocknet. Die Ausbeute an 7d betrug 1.2 g (52 % d. Th.). Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich im UV-Licht ein grün fluoreszierender Fleck mit hRf 41.

19.33 mg Substanz (in Eisessig) : 0.823 ml 0.1 n HClO_4

$\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_4$ (461.65)

Ber.: Äquiv.-Gew. 230.8

Gef.: Äquiv.-Gew. 234.9

6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5-methoxy-8-(2-diäthylamino-äthoxy)-2,4-dimethyl-chinolin (7e)

Im weiten Reagenzglas wurden 3.17 g (10 mMol) 6-Amino-5-methoxy-8-(2-diäthylamino-äthoxy)-2,4-dimethyl-chinolin (6e) in 13 g (50 mMol) 1-Diäthylamino-4,4-diäthoxy-pentan suspendiert, etwa 100 mg Ammoniumchlorid zugefügt und das Reagenzglas in ein auf 180° vorgeheiztes Paraffinbad eingestellt. Mit einem Thermometer wurde geführt, um das Ammoniumchlorid aufzuwirbeln. Bei 135° begann die Reaktion, erkennbar am lebhaften Schäumen. Die Temp. stieg während der folgenden 30 Min. langsam auf 180°. Anschließend wurde das Reagenzglas aus dem Heizbad entfernt und nach dem Abkühlen der Inhalt mit Methanol in eine Parr-Druckflasche gespült. Die Lösung wurde mit etwa 50 mg Platinoxid versetzt und über Nacht in der Parr-Apparatur bei 4.75 at Druck hydriert. Danach wurde das Platin abfiltriert, das Filtrat i. Vak. eingedampft und der Rückstand in verd. Essigsäure gelöst. Die Lösung wurde dreimal mit je 35 ml Benzol ausgeschüttelt, ihr pH-Wert mit Natriumhydrogenkarbonat auf 7 eingestellt und die Lösung wieder dreimal mit je 35 ml Benzol ausgeschüttelt. Diese bisher

erhaltenen benzolischen Extrakte wurden verworfen. Mit verd. Ammoniaklösung wurde nun auf pH 10 eingestellt, viermal mit je 50 ml Benzol extrahiert, die vereinigten Extrakte mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde in wenig Cyclohexan gelöst, die Lösung auf eine Säule, 15 cm, ϕ 2.5 cm, mit Aluminiumoxid "basisch" gegeben, diese zur Entfernung des überschüssigen 1-Diäthylamino-4,4-diäthoxy-pentans mit etwa 500 ml Cyclohexan eluiert und das Eluat verworfen. Nun wurde mit Chloroform eluiert; dieses Eluat wurde i. Vak. eingedampft, der Rückstand wurde in wenig Cyclohexan gelöst und die Lösung auf eine Säule, 4 cm, ϕ 1.5 cm, mit Aluminiumoxid "basisch" gegeben. Es wurde mit 300 ml Cyclohexan eluiert. Die Eluat-Fractionen wurden dünnschichtchromatographisch geprüft und die reinen Fractionen vereinigt. Nach dem Eindampfen i. Vak. wurde der Rückstand, ein hellgrünes, zähes Öl, über Phosphor(V)-oxid getrocknet. Die Ausbeute an 7e betrug 2.75 g (60 % d. Th.). Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich im UV-Licht ein grün fluoreszierender Fleck mit R_f 80.

12.92 mg Substanz (in Eisessig) : 0.841 ml 0.1 n HClO_4

$\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_2$	(458.70)	Ber. :	Äquiv.-Gew.	152.9
		Gef. :	Äquiv.-Gew.	153.6

20.25 mg Substanz (in Acetanhydrid) :

1. Umschlagspunkt: 0.875 ml 0.1 n HClO_4

Ber. : Äquiv.-Gew. 229.3

Gef. : Äquiv.-Gew. 231.4

2. Umschlagspunkt: 1.299 ml 0.1 n HClO_4

Ber. : Äquiv.-Gew. 152.9

Gef. : Äquiv.-Gew. 155.9

6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5-methoxy-8-butyloxy-2, 4-dimethyl-chinolin (7f)

Das bei der Reduktion von 6-Nitro-5-methoxy-8-butyloxy-2, 4-dimethyl-chinolin (5f) erhaltene, luftempfindliche Produkt (6f) wurde im weiten Reagenzglas zusammen mit 10.4 g (45 mMol) 1-Diäthylamino-4, 4-diäthoxy-pentan und 200 mg Ammoniumchlorid in einem auf 190° vorgeheizten Paraffinbad rasch erhitzt. Bei 165° setzte die Reaktion ein, erkennbar am starken Schäumen. Innerhalb von 20 Min. stieg die Temp. im Reagenzglas auf 185°; während dieser Zeit wurde mit dem Thermometer dauernd gerührt, um das Ammoniumchlorid aufzuwirbeln. Anschließend wurde auf 190° erhitzt und dann abgekühlt. Mit 40 ml Diglyme wurde der Ansatz in einen Erlenmeyerkolben gespült, eine Suspension von 1.52 g (40 mMol) Natriumborhydrid in 70 ml Diglyme zugesetzt und bei Zimmertemp. 24 Stdn. lang gerührt. Das Diglyme wurde i. Vak. abgezogen, der Rückstand in 50 ml 18-proz. Salzsäure 10 Min. auf dem Wasserbad erhitzt, anschließend die Salzsäure i. Vak. abgezogen, der Rückstand in Wasser gelöst und die Lösung bis zur Sättigung mit Natriumhydrogenkarbonat versetzt. Diese Lösung wurde fünfmal mit je 50 ml Chloroform ausgeschüttelt, die vereinigten Extrakte i. Vak. eingedampft, der Rückstand in wenig Benzol aufgenommen und die Lösung über eine Säule, 3 cm, ϕ 1 cm, mit Aluminiumoxid "neutral" chromatographiert. Es wurde mit 200 ml Benzol eluiert, das Eluat i. Vak. eingedampft und der Rückstand in 100 ml Cyclohexan gelöst. Die Lösung wurde filtriert und auf eine Säule, 10 cm, ϕ 1 cm, mit Aluminiumoxid "neutral" gegeben. Es wurde mit 400 ml Cyclohexan eluiert; die Eluat-Fractionen wurden dünnschichtchromatographisch auf Reinheit geprüft. Diejenigen Fractionen, die nur Endprodukt enthielten, wurden i. Vak. eingedampft, der Rückstand wurde in Methanol gelöst, die Lösung unter Zusatz einer Spatelspitze Adsorptionskohle kurz aufgekocht, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Das dabei erhaltene gelbgrüne, zähe Öl wurde über Phosphor(V)-oxid getrocknet. Die Ausbeute an 7f betrug 790 mg

(9.5 % d.Th.), bezogen auf 5 f. Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich im UV-Licht ein grün fluoreszierender Fleck mit hRf 65, bei Verwendung des Fließmittels 5 betrug der hRf-Wert 36.

- 1) 23.99 mg Substanz (in Eisessig) : 1.165 ml 0.1 n HClO_4
- 2) 16.83 mg Substanz (in Acetonitril) : 0.804 ml 0.1 n HClO_4

$\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_2$ (415.62) Ber. : Äquiv.-Gew. 207.8
 Gef. : 1) Äquiv.-Gew. 205.9
 2) Äquiv.-Gew. 209.3

1. 2. 2. 8-Methoxy-5-alkyloxy-chinoline

6-Nitro-8-methoxy-5-isopropyloxy-2,4-dimethylchinolin (5i)

39.3 g (0.15 Mol) 6-Nitro-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin (5g) ⁴⁶⁾
 wurden in 600 ml Isopropylalkohol unter leichtem Erwärmen gelöst und eine Lösung von etwa 500 mg Natrium in 50 ml Isopropylalkohol zugegeben. Nach 3 Stdn. wurde die Lösung i. Vak. auf ungefähr 100 ml eingengt und das dabei ausfallende Produkt abgenutscht. Das Filtrat wurde in 1 l Wasser gegossen, die dabei ausfallenden Flocken auf einer Nutsche gesammelt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und zusammen mit dem vorher erhaltenen Produkt aus 75 ml Cyclohexan kristallisiert; es wurde in einer Ausbeute von 20 g (46 % d.Th.) 5i als ein orangerotes Kristallpulver vom Schmp. 129-131° erhalten. Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich ein gelber Fleck mit hRf 80.

12,80 mg Substanz (in Eisessig) : 0,445 ml 0,1 n HClO_4

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$	(290,32)	Ber. : Äquiv.-Gew.	290,3
		Gef. : Äquiv.-Gew.	287,6

6-Nitro-8-methoxy-5-(2-methoxy-äthoxy)-2,4-dimethyl-chinolin (5j)

In 200 ml Glykolmonomethyläther wurden etwa 500 mg (22 mMol) Natrium gelöst, 13,1 g (50 mMol) 6-Nitro-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin (5g) ⁴⁶⁾ zugegeben, bis zu dessen Lösung erwärmt und die Lösung über Nacht bei Zimmertemp. stehengelassen. Danach wurde der Ansatz in 500 ml Wasser gegossen, der Niederschlag nach 1 Stde. abgenutscht, mit Wasser gewaschen und bei 80° getrocknet. Das gelbbraune Rohprodukt vom Schmp. 120-122° wurde aus 300 ml Cyclohexan kristallisiert. In einer Ausbeute von 8,9 g (58,2 % d. Th.) wurde 5j in gelben Nadeln vom Schmp. 123-124° erhalten. Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich ein gelber Fleck mit R_f 61.

21,47 mg Substanz (in Eisessig) : 0,699 ml 0,1 n HClO_4

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$	(306,33)	Ber. : Äquiv.-Gew.	306,3
		Gef. : Äquiv.-Gew.	307,1

6-Nitro-8-methoxy-5-[2-(2-methoxy-äthoxy)-äthoxy]-2,4-dimethyl-chinolin (5k)

Etwa 500 mg (22 mMol) Natrium wurden in 200 ml 2-(2-Methoxy-äthoxy)-äthanol gelöst, 13,1 g (0,05 Mol) 6-Nitro-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin (5g) ⁴⁶⁾ zugesetzt, bis zu dessen Lösung unter Rühren erwärmt

und bei Zimmertemp. über Nacht stehengelassen. Dann wurde der Ansatz in 1 l Wasser gegossen, der dabei sich bildende Niederschlag nach 1 Stde. abgenutscht, mit Wasser gewaschen, getrocknet und in siedendem Cyclohexan gelöst. Beim Abkühlen fielen gelbe Nadeln aus, die abgenutscht und in 200 ml Cyclohexan gelöst wurden. Unter Zusatz von 5 g Aluminiumoxid "basisch" wurde die Lösung 5 Min. lang gekocht und anschließend filtriert. Beim Abkühlen fiel 5k in feinen, gelben Kristallen aus, die abgenutscht und getrocknet wurden. Die Ausbeute betrug 10.2 g (58.3 % d. Th.), der Schmp. 85 - 87°. Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich ein gelber Fleck mit hRf 86.

14.00 mg Substanz (in Eisessig) : 0.407 ml 0.1 n HClO_4

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$ (350.38) Ber.: Äquiv.-Gew. 350.4

Gef.: Äquiv.-Gew. 344.0

6-Nitro-8-methoxy-5-(2-diäthylamino-äthoxy)-2,4-dimethyl-chinolin (5 l)

In einem 300 ml -Erlenmeyerkolben wurden 250 ml frisch destillierter β -Diäthylamino-äthanol mit etwa 1 g Natrium versetzt und nach dessen Lösung 24.4 g (93 mMol) 6-Nitro-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin (5g) ⁴⁶⁾ zugegeben. Unter Feuchtigkeitsausschluß wurde die Suspension bei Raumtemp. 2 Tage lang auf dem Magnetrührer gerührt. Anschließend wurde der nicht gelöste Anteil abgenutscht und die Lösung einen weiteren Tag stehengelassen. Nun wurde in 1.5 l Wasser gegossen, das beim Abkühlen ausfallende Produkt abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Filtrat wurde dreimal mit je 100 ml Chloroform ausgeschüttelt, die Extrakte vereinigt, i. Vak. eingedampft und der im Kolben verbliebene Inhalt mit 200 ml Cyclohexan versetzt. Die Lösung wurde dreimal mit je 100 ml Wasser ausgeschüttelt, die Cyclohexanphase mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das vorher erhaltene kristalline Produkt darin gelöst. Die Lösung wurde auf eine Säule, 10 cm, ϕ 1.5 cm, mit Aluminiumoxid "basisch"

gegeben; es wurde mit 300 ml Benzol eluiert und die vereinigten Eluate i. Vak. eingedampft. Aus 100 ml Cyclohexan wurde ein Rohprodukt vom Schmp. 90-95° kristallisiert. Da hierin vermutlich noch Ausgangsprodukt (5g) enthalten war, wurde das Rohprodukt nochmals, wie oben erläutert, 2 Tage lang in einer Lösung von 1 g Natrium in 200 ml β -Diäthylaminoäthanol gerührt und das gesamte Aufarbeitungsverfahren wiederholt. Dabei wurde in einer Ausbeute von 9,3 g (28,8 % d.Th.) 5 l in goldgelben Blättchen vom Schmp. 101-103° erhalten. Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich ein gelber Fleck mit hRf 75.

1876 mg Substanz (in Eisessig) : 1.014 ml 0,1 n HClO₄

C ₁₈ H ₂₅ N ₃ O ₄	(347,42)	Ber. : Äquiv.-Gew.	173,7
		Gef. : Äquiv.-Gew.	174,7

6-Nitro-8-methoxy-5-isopropoxy-chinaldin (5 m)

100 mg (4,35 mMol) Natrium wurden in 400 ml Isopropanol gelöst, 10 g (40 mMol) 6-Nitro-5,8-dimethoxy-chinaldin (5h) ³⁾ zugesetzt und bis zu dessen Lösung vorsichtig erwärmt. Nach dem Stehen über Nacht bei Zimmertemp. wurde die Lösung i. Vak. auf die Hälfte des Volumens eingeeengt und in 3 l Wasser gegossen, wobei das Reaktionsprodukt ausfiel. Es wurde abgenutscht, in Benzol gelöst, die Lösung mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Das dann auskristallisierende Rohprodukt hatte einen Schmp. von 85-100°. Es wurde in 40 ml Isopropanol gelöst, die Lösung nach Zusatz einer Spatelspitze Adsorptionskohle aufgeköcht und filtriert. Im Eisschrank kristallisierte 5m in gelben Nadeln vom Schmp. 116-118° aus. Die Ausbeute betrug 8,8 g (79,6 % d.Th.). Im DC mit dem Fließmittel 3 zeigte sich ein gelber Fleck mit hRf 47.

20,80 mg Substanz (in Eisessig) : 0,752 ml 0,1 n HClO_4

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$	(276,30)	Ber. :	Äquiv.-Gew.	276,3
		Gef. :	Äquiv.-Gew.	276,6

6-Nitro-8-methoxy-5-butyloxy-chinaldin (5n)

In einem 250 ml Rundkolben wurden zur Entfernung von Wasserspuren aus 150 ml n-Butanol 70 ml abdestilliert, zu dem im Kolben verbliebenen Rest etwa 100 mg (4,3 mMol) Natrium zugefügt und nach dessen Auflösung 2 g (8,5 mMol) 6-Nitro-5,8-dimethoxy-chinaldin (5h) ³⁾ eingegeben, durch leichtes Erwärmen gelöst und der Ansatz über Nacht bei Raumtemp. stehengelassen. Im DC wurde vollständige Umsetzung des Produktes angezeigt: bei Verwendung des Fließmittels 4 zeigte 5h einen gelben Fleck mit hRf 46, das Endprodukt einen gelben Fleck mit hRf 51. Die Lösung wurde in Wasser gegossen und die Mischung viermal mit je 50 ml Benzol extrahiert. Die vereinigten benzolischen Extrakte wurden mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. In einer Ausbeute von 2,0 g (85 % d. Th.) wurde 5n als ockerfarbenedes Pulver vom Schmp. 102-104° erhalten. Der Misch-Schmp. mit 5h ³⁾ betrug 84-142°.

22,09 mg Substanz (in Acetanhydrid) : 0,760 ml 0,1 n HClO_4

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$	(290,32)	Ber. :	Äquiv.-Gew.	290,3
		Gef. :	Äquiv.-Gew.	290,7

6-Amino-8-methoxy-5-isopropoxy-2,4-dimethyl-chinolin (6i)

In einem 500 ml Dreihalskolben mit Rückflußkühler und KPG-Rührer wurden 14,5 g (0,05 Mol) 6-Nitro-8-methoxy-5-isopropoxy-2,4-dimethyl-chinolin (5i) in 100 ml Toluol gelöst. Unter Rühren wurden 10 g (0,18 Mol) Eisenpulver sowie 0,625 ml Eisessig eingegeben und das Gemisch mit einem Heizpilz zum Sieden erhitzt. Durch den Kühler wurden nun alle 10 Min. 5 Tropfen Wasser in den Kolben gegeben, insgesamt 5 ml (0,28 Mol). Die Reaktion wurde dünn-schichtchromatographisch kontrolliert; sie war nach 1 Stde. beendet. Die noch heiße Lösung wurde durch einen Heißwassertrichter filtriert und zum Abkühlen hingestellt. Dabei fiel ein kristallines Produkt aus. Es wurde abgenutscht, in 60 ml Toluol gelöst, die Lösung nach Zusatz von 10 g Aluminiumoxid "neutral" 5 Min. lang unter lebhaftem Umschwenken gekocht und anschließend filtriert. Beim Erkalten fielen gelbgrüne Blättchen aus, die abgenutscht und getrocknet wurden. Die Ausbeute an 6i betrug 7,5 g (58 % d.Th.), der Schmp. 193-195⁰. Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit hRf 31.

14,40 mg Substanz (in Eisessig) : 0,599 ml 0,1 n HClO₄

C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₂	(260,34)	Ber.:	Äquiv.-Gew.	260,3
		Gef.:	Äquiv.-Gew.	257,6

6-Amino-8-methoxy-5-(2-methoxy-äthoxy)-2,4-dimethyl-chinolin (6j)

6,12 g (20 mMol) 6-Nitro-8-methoxy-5-(2-methoxy-äthoxy)-2,4-dimethyl-chinolin (5j) wurden in 200 ml Aceton gelöst und nach Zusatz einer Spatelspitze Raney-Nickel in der Hydrierente bei Normaldruck so lange hydriert, bis etwa das Doppelte (2,7 l) der theoretisch erforderlichen Menge an Wasserstoff aufgenommen war. Das Raney-Nickel wurde über eine Schicht

aus Celite 503 abgenutscht und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Es blieb ein gelbes Öl zurück, das in 20 ml Essigsäureäthylester gelöst wurde; nach kurzer Zeit fielen aus der Lösung schwach gelb gefärbte Blättchen aus, die abgenutscht, mit wenig Essigsäureäthylester gewaschen und getrocknet wurden. Die Ausbeute an 6j betrug 5.05 g (91.5 % d. Th.), der Schmp. 125 - 126.5°. Im DC mit dem Fließmittel 7 zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit hRf 58.

14.95 mg Substanz (in Acetanhydrid) : 0.544 ml 0.1 n HClO₄

C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₃	(276.34)	Ber.:	Äquiv.-Gew.	276.3
		Gef.:	Äquiv.-Gew.	274.8

6-Amino-8-methoxy-5-[2-(2-methoxy-äthoxy)-äthoxy]-2,4-dimethyl-
chinolin (6k)

7 g (0.02 Mol) 6-Nitro-8-methoxy-5-[2-(2-methoxy-äthoxy)-äthoxy] - 2,4-dimethyl-chinolin (5k) wurden in einer Schüttelente in etwa 250 ml Aceton gelöst, die Lösung mit einer Spatelspitze Raney-Nickel versetzt und bei Normaldruck so lange hydriert, bis das Doppelte (2.69 l) der theoretisch erforderlichen Wasserstoffmenge aufgenommen war. Dann wurde das Raney-Nickel über Celite 503 abgenutscht; es wurde mit Aceton nachgewaschen und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Der Rückstand, ein gelbgrünes Öl, wurde in verd. Salzsäure gelöst, die Lösung auf zerstoßenes Eis gegossen und mit Ammoniaklösung auf pH 10 gebracht. Es wurde abgenutscht und das Filtrat achtmal mit je 30 ml Benzol extrahiert; die vereinigten Extrakte wurden mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. eingeengt und auf eine Säule, 2 cm, Ø 1 cm, mit Aluminiumoxid "basisch" gegeben. Es wurde mit 120 ml Benzol eluiert, das Eluat i. Vak. eingedampft, der Rückstand in verd. Essigsäure gelöst, die Lösung dreimal mit je 25 ml Chloroform ausgeschüttelt, mit Ammoniaklösung auf pH 9 gebracht und

wieder mit Chloroform extrahiert. Dieser bei pH 9 erhaltene Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Es blieb ein honiggelbes Öl zurück, das i. Vak. über Phosphor(V)-oxid getrocknet wurde. Die Ausbeute betrug 6,1 g (97 % d. Th.). Aus einer Probe des Öls kristallisierte nach einigen Wochen 6k in hellgrünen Nadeln aus, die einen Schmp. von 78-80,5° hatten. Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit hRf 26.

23.42 mg Substanz (in Acetanhydrid) : 0,730 ml 0,1 n HClO₄

C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₄	(320,39)	Ber. : Äquiv.-Gew.	320,4
		Gef. : Äquiv.-Gew.	320,8

6-Amino-8-methoxy-5-(2-diäthylamino-äthoxy)-2,4-dimethyl-chinolin (6 l)

4,5 g (13 mMol) 6-Nitro-8-methoxy-5-(2-diäthylamino-äthoxy)-2,4-dimethyl-chinolin (5 l) wurden in 200 ml Aceton gelöst und die Lösung nach Zusatz einer Spatelspitze Raney-Nickel bei Normaldruck in einer Hydrierente so lange hydriert, bis das Doppelte der theoretisch erforderlichen Wasserstoffmenge aufgenommen war (1,75 l). Danach wurde über eine Schicht aus Celite 503 abgenutscht, mit Aceton nachgewaschen und i. Vak. eingedampft. Es wurde in quantitativer Ausbeute ein hellgelbes Öl erhalten, das im DC mit dem Fließmittel 2 einen grün fluoreszierenden Fleck mit hRf 25 zeigte.

Acetylierung zum 6-Acetamino-8-methoxy-5-(2-diäthylamino-äthoxy)-2,4-dimethyl-chinolin

Zur Charakterisierung von 6 l wurde eine Probe des Aminoproduktes acetyliert, indem es über Nacht bei Raumtemp. in Acetanhydrid gelöst stehen-

gelassen wurde. Danach wurde in Ammoniaklösung gegossen, die alkalische Mischung 2 Stdn. auf dem Magnetrührer bei Raumtemp. gerührt und anschließend mit Benzol ausgeschüttelt. Der benzolische Extrakt wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. eingengt und auf eine Säule, 5 cm, ϕ 1 cm, mit Aluminiumoxid "basisch" gegeben. Die Säule wurde mit 100 ml Benzol eluiert, das Eluat i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Cyclohexan kristallisiert, wobei farblose Nadelchen vom Schmp. 104-107° erhalten wurden. Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit hRf 56.

17.76 mg Substanz (in Acetanhydrid) : 0.979 ml 0.1 n HClO_4

$\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$ (359.48)	Ber. : Äquiv.-Gew.	179.7
	Gef. : Äquiv.-Gew.	181.4

6-Amino-8-methoxy-5-isopropoxy-chinaldin (6m)

27.6 g (0.1 Mol) 6-Nitro-8-methoxy-5-isopropoxy-chinaldin (5m) wurden in einem 1 l Dreihalskolben, der mit Rückflußkühler, Rührer und Heizpils ausgestattet war, in 300 ml Toluol durch Erwärmen gelöst, die Lösung unter lebhaftem Rühren mit 20 g (0.36 Mol) Eisenpulver und 1.25 ml Eisessig versetzt und zum Sieden erhitzt. Dann wurden durch den Kühler in Abständen von 10 Min. in Portionen von je 0.5 ml insgesamt 20 ml Wasser (1.11 Mol) eingetropft. Dabei wurde dauernd kräftig gerührt. Die Reaktion wurde im DC verfolgt. Bei Verwendung des Fließmittels 2 zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit hRf 20, 5m zeigte einen gelben Fleck mit hRf 50. Die Reaktion war etwa 1 Stde. nach beendeter Wasserzugabe abgeschlossen. Der Reaktionsansatz wurde noch heiß durch einen Heißwassertrichter filtriert und mit 100 ml heißem Toluol nachgewaschen. Beim Abkühlen fielen gelbe Kristalle aus, die abge-

nutscht, in 120 ml Toluol gelöst und mit 20 g neutralem Aluminiumoxid unter Rühren 5 Min. gekocht wurden. Nach dem Filtrieren fiel beim Abkühlen 6m in schwach gelben Nadeln vom Schmp. 165-166° aus. Die Ausbeute betrug 17.5 g (71 % d. Th.).

15.60 mg Substanz (in Eisessig) : 0.637 ml 0.1 n HClO₄

C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₂	(246.31)	Ber. : Äquiv.-Gew.	246.3
		Gef. : Äquiv.-Gew.	244.9

6-Amino-8-methoxy-5-butyloxy-chinaldin (6n)

5.85 g (0.02 Mol) 6-Nitro-8-methoxy-5-butyloxy-chinaldin (5n) wurden in einem 250 ml Dreihalskolben, der mit KPG-Rührer und Rückflußkühler versehen war, in 60 ml Toluol unter Erwärmen gelöst und zu dieser Lösung unter lebhaftem Rühren 7 g (0.126 Mol) Eisenpulver sowie 0.25 ml Eisessig gegeben. Dann wurde mit einem Heizpilz zum Sieden erhitzt und durch den Kühler in Abständen von 10 Min. in Portionen zu je 2 Tropfen 4 ml (0.22 Mol) Wasser eingetropft, wobei dauernd kräftig gerührt wurde. Die Reaktion wurde im DC verfolgt. Nach beendeter Reaktion wurde der Ansatz noch heiß durch einen Heißwassertrichter filtriert und mit 20 ml heißem Toluol nachgewaschen. Beim Abkühlen fiel 6n in blaßgelben Blättchen aus, die abgenutscht und getrocknet wurden. Die Ausbeute betrug 3.5 g (67.3 % d. Th.), der Schmp. 139-140°. Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit hRf 40.

13.55 mg Substanz (in Eisessig) : 0.518 ml 0.1 n HClO₄

C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₂	(260.34)	Ber. : Äquiv.-Gew.	260.3
		Gef. : Äquiv.-Gew.	261.6

6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-8-methoxy-5-isopropoxy-2.4-dimethyl-chinolin (7i)

Im weiten Reagenzglas wurde eine Mischung aus 3 g (11.5 mMol) 6-Amino-8-methoxy-5-isopropoxy-2.4-dimethyl-chinolin (6i) sowie 7,2 g (31 mMol) 1-Diäthylamino-4.4-diäthoxy-pentan und 100 mg Ammoniumchlorid in einem auf 190° vorgeheizten Paraffinbad erhitzt. Bei 165° begann die Reaktion, was durch ein plötzlich einsetzendes, lebhaftes Schäumen zu erkennen war. Während der nächsten 20 Min. stieg die Temp. im Reagenzglas langsam auf 185°. Dabei wurde dauernd mit dem Thermometer umgerührt, um das Ammoniumchlorid aufzuwirbeln. Nach dieser Zeit hatte das Schäumen aufgehört, das Reagenzglas wurde aus dem Heizbad genommen und abgekühlt. Anschließend wurde der Ansatz in eine Suspension aus 1,2 g (32 mMol) Natriumborhydrid in 50 ml Diglyme gegossen und 24 Std. bei Zimmertemp. gerührt. Das Diglyme wurde i. Vak. abgezogen, das Produkt mit 100 ml 20-proz. Salzsäure 10 Min. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt, anschließend die Salzsäure i. Vak. abgezogen, der Rückstand in Wasser gelöst und die Lösung in einen Scheidetrichter überführt. Hier wurde mit Ammoniaklösung auf einen pH von 7-8 gebracht und viermal mit je 100 ml Benzol ausgeschüttelt. Die vereinigten benzolischen Extrakte wurden mit 50 ml Wasser gewaschen, mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Nach Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. wurde der Rückstand mit 50 ml Cyclohexan versetzt und über Nacht stehengelassen. Nachdem vom Bodensatz abfiltriert worden war, wurde die Lösung auf eine Säule, 8 cm, Ø 2,5 cm, mit Aluminiumoxid "neutral" gegeben. Die Säule wurde mit 500 ml Cyclohexan eluiert, wobei das Eluat in Fraktionen zu je 50 ml aufgefangen und diese im DC auf Reinheit geprüft wurden. Die reinen Fraktionen wurden vereinigt, das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen, der Rückstand mit Methanol aufgenommen, die Lösung mit einer Spatelspitze Kohle versetzt und kurz aufgeköcht. Nach dem Filtrieren wurde i. Vak. zur Trockene eingedampft und das dabei erhaltene gelbgrüne, zähe

Öl über Phosphor(V)-oxid getrocknet. Die Ausbeute an 7i betrug 1,61 g (35 % d. Th.). Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich im UV-Licht ein grün fluoreszierender Fleck mit R_f 72.

17.09 mg Substanz (in Eisessig) : 0.855 ml 0.1 n HClO_4

$\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_2$	(401.60)	Ber.:	Äquiv.-Gew.	200.8
		Gef.:	Äquiv.-Gew.	199.9

6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-8-methoxy-5-(2-methoxy-äthoxy)-
2,4-dimethyl-chinolin (7j)

Im weiten Reagenzglas wurden 2,76 g (10 mMol) 6-Amino-8-methoxy-5-(2-methoxy-äthoxy)-2,4-dimethyl-chinolin (6j) sowie 7,05 g (30 mMol) 1-Diäthylamino-4,4-diäthoxy-pentan und 50 mg Ammoniumchlorid in ein auf 175° vorgeheiztes Paraffinbad gebracht und vom Erreichen der Temp. von 162° an 20 Min. in diesem Bad belassen. Die Temp. des Inhalts stieg dabei langsam auf 175° ; es wurde mit dem Thermometer dauernd gerührt, um das Ammoniumchlorid aufzuwirbeln. Nach der angegebenen Zeit wurde noch einmal kurz auf 190° erhitzt und anschließend das Reagenzglas aus dem Paraffinbad genommen. Es wurde abgekühlt und der Inhalt mit 100 ml Methanol in eine Parr-Druckflasche gespült, mit 50 mg Platinoxid versetzt und über Nacht bei einem Druck von 4,75 at hydriert. Der Ansatz wurde filtriert, i. Vak. eingedampft, der Rückstand in 50 ml Benzol gelöst und die Lösung auf eine Säule, 15 cm, $\varnothing$ 2,5 cm, mit Aluminiumoxid "basisch" gegeben. Es wurde mit 500 ml Benzol sowie anschließend 200 ml Cyclohexan eluiert, die Eluat-Fractionen wurden dünnschichtchromatographisch auf Reinheit geprüft. Die reinen Fractionen wurden vereinigt, das Lösungsmittel abgezogen, der ölige Rückstand in 50 ml verd. Salzsäure gelöst, die Lösung mit 50 ml Benzol ausgeschüttelt, mit festem Natrium-

hydrogenkarbonat auf pH 7 gebracht und siebenmal mit 50 ml Benzol ausgeschüttelt. Die bei pH 7 erhaltenen benzolischen Extrakte wurden vereinigt, mit 50 ml Wasser geschüttelt, mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Es blieb 7j als gelbgrünes, zähes Öl zurück, das i. Vak. über Phosphor(V)-oxid getrocknet wurde. Im DC mit dem Fließmittel 7 zeigte sich im UV-Licht ein grün fluoreszierender Fleck mit R_f 84.

16.65 mg Substanz (in Eisessig) : 0.796 ml 0.1 n HClO_4

$\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_3$	(417.60)	Ber. : Äquiv.-Gew.	208.8
		Gef. : Äquiv.-Gew.	209.2

6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-8-methoxy-5-[2-(2-methoxy-äthoxy)-äthoxy]-2,4-dimethyl-chinolin (7k)

2.7 g (8.5 mMol) des ölig erhaltenen 6-Amino-8-methoxy-5-[2-(2-methoxy-äthoxy)-äthoxy]-2,4-dimethyl-chinolins (6k) wurden im weiten Reagenzglas in 10 g (43.3 mMol) 1-Diäthylamino-4,4-diäthoxy-pentan suspendiert, etwa 50 mg Ammoniumchlorid zugesetzt und das Reagenzglas in ein auf 180° vorgeheiztes Paraffinbad eingestellt. Bei 162° begann die Reaktion, erkennbar an der lebhaften Entwicklung von Dampfblasen. Innerhalb von 20 Min. stieg die Temperatur langsam auf 175° ; dabei wurde dauernd mit dem Thermometer umgerührt, um das Ammoniumchlorid aufzuwirbeln. Danach wurde weiter auf 185° erhitzt und nach insgesamt 30 Min. die Reaktion abgebrochen. Der Inhalt des Reagenzglases wurde mit Methanol in eine Parr-Druckflasche gespült und die Lösung unter Zusatz von etwa 50 mg Platinoxid in der Parr-Apparatur bei 4.75 at Druck über Nacht hydriert. Danach wurde das Platin abfiltriert, das Filtrat i. Vak. eingedampft und der Rückstand in verd. Essigsäure gelöst. Die Lösung wurde dreimal

mit je 25 ml Benzol ausgeschüttelt, anschließend dreimal mit je 25 ml Chloroform. Mit festem Natriumhydrogenkarbonat wurde auf pH 7 gebracht, mit je 100 ml Benzol fünfmal ausgeschüttelt und die Chloroformphasen sowie die bei pH 7 erhaltenen benzolischen Extrakte vereinigt. Nach Eindampfen i. Vak. wurde der Rückstand in wenig Benzol gelöst, mit verd. Ammoniaklösung und anschließend mit Wasser geschüttelt, die benzolische Lösung mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und auf eine Säule, 8 cm, $\varnothing$ 1 cm, mit Aluminiumoxid "basisch" gegeben. Es wurde mit 500 ml Benzol eluiert und die Eluat-Fractionen dünnenschichtchromatographisch auf Reinheit geprüft. Diejenigen Fractionen, die nur Endprodukt enthielten, wurden vereinigt, i. Vak. eingedampft und der Rückstand, ein hellgelbes Öl, i. Vak. über Phosphor(V)-oxid getrocknet. Die Ausbeute an 7k betrug 1.75 g (44.7 % d. Th.). Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich im UV-Licht ein grün fluoreszierender Fleck mit R_f 50.

19.75 mg Substanz (in Eisessig): 0.858 ml 0.1 n HClO_4

$\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_4$	(461.60)	Ber.:	Äquiv.-Gew.	230.8
		Gef.:	Äquiv.-Gew.	230.2

14.26 mg (in Acetanhydrid):

1. Umschlagspunkt: 0.611 ml 0.1 n HClO_4

Ber.:

Äquiv.-Gew.	230.8
-------------	-------

Gef.:

Äquiv.-Gew.	233.4
-------------	-------

2. Umschlagspunkt: 0.942 ml 0.1 n HClO_4

Ber.:

Äquiv.-Gew.	153.7
-------------	-------

Gef.:

Äquiv.-Gew.	151.4
-------------	-------

6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-8-methoxy-5-(2-diäthylamino-äthoxy)-2,4-dimethyl-chinolin (71)

Im weiten Reagenzglas wurden 2,22 g (7 mMol) 6-Amino-8-methoxy-5-(2-diäthylamino-äthoxy)-2,4-dimethyl-chinolin (61) in 11,6 g (50 mMol) 1-Diäthylamino-4,4-diäthoxy-pentan suspendiert und das Reagenzglas nach Zusatz von etwa 100 mg Ammoniumchlorid in ein auf 180° vorgeheiztes Paraffinbad eingestellt. Es wurde nun dauernd mit einem Thermometer gerührt, um das Ammoniumchlorid aufzuwirbeln. Bei 160° begann die Reaktion, erkennbar am lebhaften Schäumen. Die Temp. des Heizbades wurde weiter auf 180° gehalten. Innerhalb von 20 Min. stieg die Innentemp. langsam auf diesen Wert. Danach wurde kurzzeitig die Innentemp. auf 190° gesteigert und dann das Reagenzglas aus dem Paraffinbad genommen. Nach dem Abkühlen wurde der Inhalt mit Methanol in eine Parr-Druckflasche gespült und nach Zusatz von etwa 50 mg Platinoxid über Nacht bei 4,75 at Druck in der Parr-Apparatur hydriert. Anschließend wurde das Platin abfiltriert, das Filtrat i. Vak. eingedampft und der Rückstand in verd. Essigsäure gelöst. Es wurde zweimal mit je 35 ml Benzol ausgeschüttelt, anschließend durch Zusatz von Natriumhydrogenkarbonat der pH-Wert der wäßr. Lösung auf 5 eingestellt und erneut dreimal mit je 35 ml Benzol ausgeschüttelt. Nachdem der pH-Wert mit Natriumhydrogenkarbonat auf 7 eingestellt worden war, wurde wieder dreimal mit je 35 ml Benzol ausgeschüttelt. Alle bisher erhaltenen benzolischen Extrakte wurden verworfen. Nun wurde mit verd. Ammoniaklösung auf pH 8 eingestellt, dreimal mit je 50 ml Benzol ausgeschüttelt, dann auf pH 10 eingestellt und wieder zweimal mit je 50 ml Benzol ausgeschüttelt. Diese bei pH 8 und pH 10 erhaltenen benzolischen Extrakte wurden vereinigt und dünnschichtchromatographisch geprüft: mit dem Fließmittel 2 zeigte sich im UV-Licht ein grün fluoreszierender Hauptfleck mit hRf 34 und ein grün fluoreszierender Nebenfleck mit hRf 25, der durch 61 verursacht war. Die benzolischen Extrakte wurden mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, das Benzol i. Vak.

abgezogen und der Rückstand in Cyclohexan gelöst. Diese Lösung wurde auf eine Säule, 15 cm, ϕ 2,5 cm, mit Aluminiumoxid "basisch" gegeben. Zur Entfernung des überschüssigen 1-Diäthylamino-4,4-diäthoxy-pentans wurde mit etwa 500 ml Cyclohexan eluiert. Anschließend wurde das Produkt mit Chloroform von der Säule gewaschen, diese Lösung i. Vak. eingedampft, der Rückstand in wenig Cyclohexan gelöst und die Lösung auf eine kurze Säule, 4 cm, ϕ 2 cm, mit Aluminiumoxid "basisch" gegeben. Es wurde mit 200 ml Cyclohexan eluiert, das Eluat wurde im DC geprüft und enthielt kein Ausgangsprodukt mehr. Nun wurde i. Vak. eingedampft und i. Vak. über Phosphor(V)-oxid getrocknet. In einer Ausbeute von 1.97 g (61.5 % d. Th.) wurde 7 l als gelbgrünes, zähes Öl erhalten.

15.10 mg Substanz (in Eisessig) : 0.974 ml 0.1 n HClO_4

$\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_2$ (458.70)	Ber. : Äquiv.-Gew.	152.9
	Gef. : Äquiv.-Gew.	155.0

6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-8-methoxy-5-isopropoxy-chinaldin (7m)

5.0 g (0.02 Mol) 6-Amino-8-methoxy-5-isopropoxy-chinaldin (6m) wurden zusammen mit 11.5 g (0.05 Mol) 1-Diäthylamino-4,4-diäthoxy-pentan und 100 mg Ammoniumchlorid in einem weiten Reagenzglas im Paraffinbad erhitzt. Bei 162° (Badtemp. 180°) begann die Reaktion, erkennbar am lebhaften Schäumen. Dabei wurde mit dem Thermometer dauernd gerührt, um das Ammoniumchlorid aufzuwirbeln. Nach 20 Min. ließ das Schäumen nach, es wurde die Innentemp. kurzzeitig auf 200° gesteigert und anschließend das Reagenzglas aus dem Heizbad genommen. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz mit 20 ml Diglyme in einen Kolben gespült und mit einer Suspension von 1.52 g (40 mMol) Natriumborhydrid in 80 ml

Diglyme versetzt. Anschließend wurde auf dem Magnetrührer 32 Std. lang bei Zimmertemperatur gerührt und danach nochmals eine Suspension von 380 mg (10 mMol) Natriumborhydrid in 20 ml Diglyme zugegeben. Nach weiterem 12-stdg. Rühren wurde zur Zerstörung des Boratkomplexes verd. Salzsäure zugegeben und 1 Stde. lang gerührt. Mit Ammoniaklösung wurde auf pH 7-8 eingestellt, die Lösung mit Chloroform ausgeschüttelt, die vereinigten Chloroformextrakte mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand blieb unter Cyclohexan über Nacht stehen. Anschließend wurde vom Ungelösten abfiltriert. Das Filtrat wurde auf eine Säule, 6 cm, ϕ 2.5 cm, mit Aluminiumoxid "neutral" gegeben, diese mit 300 ml Benzol eluiert, das Eluat portionsweise aufgefangen und im DC auf Reinheit geprüft. Die reinen Fraktionen wurden vereinigt, das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der Rückstand, eine gelbgrüne, zähe Masse, i. Vak. über Phosphor(V)-oxid getrocknet. Die Ausbeute an 7m betrug 5.34 g (68 % d. Th.). Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich im UV-Licht ein gelbgrün fluoreszierender Fleck mit R_f 66.

18.64 mg Substanz (in Eisessig) : 0.952 ml 0.1 n HClO_4

$\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_2$ (387.57)	Ber. : Äquiv. -Gew.	193.8
	Gef. : Äquiv. -Gew.	195.8

6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-8-methoxy-5-butyloxy-chinaldin (7n)

Eine Mischung von 2.6 g (0.01 Mol) 6-Amino-8-methoxy-5-butyloxy-chinaldin (6n), 5 g (0.022 Mol) 1-Diäthylamino-4,4-diäthoxy-pentan und 50 mg Ammoniumchlorid wurde im weiten Reagenzglas im Paraffinbad erhitzt. Bei 162° (Badtemp. 180°) begann die Reaktion, erkennbar am lebhaften Schäumen. Die Badtemp. wurde weiter auf 180° gehalten, die Innentemp. stieg dabei langsam. Es wurde mit dem Innenthermometer

dauernd gerührt, um das Ammoniumchlorid aufzuwirbeln. Nach 20 Min. wurde das Schäumen schwächer, die Innentemp. wurde kurzzeitig auf 200° gesteigert und anschließend das Reagenzglas aus dem Heizbad genommen. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz mit 10 ml Diglyme in einen Kolben gespült und mit einer Suspension von 760 mg (20 mMol) Natriumborhydrid in 40 ml Diglyme versetzt. Anschließend wurde 32 Std. lang auf dem Magnetrührer bei Raumtemp. gerührt, danach eine Suspension von 190 mg (5 mMol) Natriumborhydrid in 10 ml Diglyme zugegeben und nochmals 12 Std. gerührt. Dann wurde zur Zerstörung des Boratkomplexes verd. Salzsäure zugegeben und 1 Stde. lang gerührt. Mit verd. Ammoniaklösung wurde auf pH 7-8 eingestellt, die Lösung dreimal mit je 50 ml Chloroform ausgeschüttelt, die vereinigten Chloroformextrakte mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Chloroform i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wurde in 30 ml Cyclohexan aufgenommen und die Lösung auf eine Säule, 6 cm, Ø 1.5 cm, mit Aluminiumoxid "neutral" gegeben. Es wurde erschöpfend zuerst mit Cyclohexan, dann mit Benzol eluiert und die Eluate portionsweise aufgefangen. Nach Prüfung im DC wurden die reinen Fraktionen vereinigt und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. In einer Ausbeute von 2.98 g (72.5 % d. Th.) wurde 7n als hellgrüne, zähe Masse erhalten, die i. Vak. über Phosphor(V)-oxid getrocknet wurde. Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit hRf 66.

20.42 mg Substanz (in Acetonitril) : 1.016 ml 0.1 n HClO_4

$\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_2$ (401.60)	Ber. :	Äquiv.-Gew.	200.8
	Gef. :	Äquiv.-Gew.	201.0

2. Bis [chinolyl-(5)-oxy] - Verbindungen

1.6-Bis [3-nitro-4-methoxy-phenoxy] -hexan (17)

In einem 2 l Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter wurden 76 g (0.45 Mol) 3-Nitro-4-methoxy-phenol ⁶⁵⁾ in 450 ml Dimethylformamid gelöst, die Lösung unter Rühren mit 473 g (3.38 Mol) wasserfreiem Kaliumcarbonat versetzt und mit einem Heizpilz zum Sieden erhitzt. Unter weiterem Rühren wurden 36.9 g (0.15 Mol) 1.6-Dibromhexan innerhalb von 15 Min. zugetropft und nach beendeter Zugabe eine Stde. unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde heiß vom Kaliumcarbonat abgenutscht und mit 450 ml siedendem Benzol nachgewaschen. Nach dem Abkühlen wurden zum Filtrat 450 ml Wasser gegeben, die dabei ausfallenden Kristalle abgenutscht und das Filtrat beiseite gestellt. Die Kristalle wurden auf der Nutsche so lange mit verd. Sodalösung gewaschen, bis die Waschflüssigkeit farblos ablief. Anschließend wurden sie mit Wasser neutral gewaschen und im Trockenschrank bei 80° getrocknet. Beim oben erhaltenen Filtrat wurde die Benzolphase abgetrennt, die wäßr. Phase dreimal mit 200 ml Benzol ausgeschüttelt, die vereinigten benzolischen Extrakte wiederholt mit verd. Sodalösung geschüttelt, bis diese dabei nahezu farblos blieb, anschließend mit Wasser geschüttelt und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Die Lösung wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand mit den vorher erhaltenen Kristallen aus 200 ml einer Mischung aus gleichen Teilen Benzol und Cyclohexan kristallisiert. In einer Ausbeute von 46 g (73 % d. Th.) wurde 17 in zitronengelben Blättchen vom Schmp. 110-112° erhalten. Im DC mit dem Fließmittel 1 zeigte sich ein gelber Fleck mit hRf 63.

$C_{20}H_{24}N_2O_8$ (420.43)

Ber. : N = 6.66 %

Gef. : N = 6.58 %

1,6-Bis[3-amino-4-methoxy-phenoxy]-hexan (18)

40 g (0.095 Mol) 1,6-Bis[3-nitro-4-methoxy-phenoxy]-hexan (17) wurden in einem 2 l Dreihalskolben, der mit Rührer und Rückflußkühler ausgestattet war, in 600 ml Toluol gelöst, die Lösung mit 2.5 ml Eisessig und unter lebhaftem Rühren mit 59 g (1.05 Mol) Eisenpulver versetzt und unter weiterem Rühren mit einem Heizpilz zum Sieden erhitzt. Dann wurden in Portionen von 1 ml in Abständen von 10 Min. insgesamt 18 ml (1 Mol) Wasser durch den Kühler eingetropt, anschließend weiter unter Rühren am Rückfluß gekocht und der Fortgang der Reaktion dünnschichtchromatographisch kontrolliert. Nach beendeter Reduktion wurde noch heiß vom Eisen abfiltriert und die beim Abkühlen des Filtrats ausfallenden Kristalle abgenutscht. Zur Reinigung wurde das Rohprodukt in 200 ml Toluol unter Zusatz von 5 g Aluminiumoxid "neutral" unter lebhaftem Umschwenken 3 Min. gekocht und die Lösung filtriert. Beim Abkühlen fiel 18 in farblosen Blättchen aus, die abgenutscht und getrocknet wurden. Die Ausbeute betrug 25.7 g (75.2 % d.Th.), der Schmp. 132-133°. Im DC mit dem Fließmittel 1 zeigte sich nach Besprühen mit dem Sprühreagenz 2 ein intensiv gelber Fleck mit R_f 21.

21.15 mg Substanz (in Eisessig) : 1.193 ml 0.1 n HClO_4

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$	(360.46)	Ber.:	Äquiv.-Gew.	180.2
		Gef.:	Äquiv.-Gew.	177.3

Molekulargewichtsbestimmung nach Rast ⁶²⁾ :

20.97 mg Substanz (in 199.69 mg Kampfer) : Schmp.-erniedrigung = 11.5°

Ber.:	Mol.-Gew.	360
Gef.:	Mol.-Gew.	365

1,6-Bis[8-methoxy-2,4-dimethyl-chinolyl-(5)-oxy]-hexan (19)

A) Kondensation zum 1,6-Bis[3-(penten-(3)-on-(2)-yl-(4)-amino)-4-methoxy-phenoxy]-hexan:

32 g (0,089 Mol) 1,6-Bis [3-amino-4-methoxy-phenoxy] -hexan (18) wurden in 200 ml Toluol gelöst und die Lösung unter Zusatz von 21,2 g (0,212 Mol) Acetylaceton und einigen Kristallen p-Toluolsulfonsäure am Wasserabscheider so lange gekocht, bis die theoretisch zu erwartende Wassermenge von 1,6 ml abgeschieden war. Anschließend wurde i. Vak. eingengt und zum Kristallisieren hingestellt. Es wurde in einer Ausbeute von 39,2 g (84,1 % d. Th.) ein beigefarbenes Pulver vom Schmp. 92-94° erhalten.

B) Ringschluß zum 1,6-Bis[8-methoxy-2,4-dimethyl-chinolyl-(5)-oxy]-hexan:

21 g (40 mMol) des bei A) erhaltenen Produktes wurden in 200 ml eisgekühlte konz. Schwefelsäure eingetragen, wobei die Temp. nicht über 10° stieg. Nach 1 Stde. war unter Rühren die Substanz in Lösung gegangen, worauf die hellbraune, klare Lösung auf zerstoßenes Eis gegossen wurde; es wurde mit konz. Ammoniaklösung bis zur alkalischen Reaktion versetzt, der dabei sich bildende Niederschlag abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. In einer Ausbeute von 19,4 g (99,3 % d. Th.) wurde 19 als hellgraues Kristallpulver erhalten, das einen Schmp. von 202-203° aufwies. Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit hRf 63.

$C_{30}H_{36}N_2O_4$ (488,63)

Ber.: Äquiv.-Gew. 244,3

Gef.: Äquiv.-Gew. 247,3

1. 6-Bis [6-nitro-8-methoxy-2. 4-dimethyl-chinolyl-(5)-oxy] -hexan (20)

26.2 ml Acetanhydrid wurden in einer Eis-Kochsalz-Mischung auf -10° abgekühlt und tropfenweise mit 14.8 ml (210 mMol) 65-proz. Salpetersäure, $d = 1.4$, versetzt, wobei die Temp. nicht über -5° stieg. Diese Mischung wurde unter Rühren innerhalb von 5 Min. in eine Suspension von 17.1 g (35 mMol) 1. 6-Bis [8-methoxy-2. 4-dimethyl-chinolyl-(5)-oxy] -hexan (19) in 103 ml Acetanhydrid eingetropft, wobei die Temp. durch Kühlen unter 30° gehalten wurde. Der Fortgang der Reaktion wurde verfolgt, indem ein Tropfen der Reaktionsmischung im kleinen Reagenzglas in verd. Ammoniaklösung gegeben und diese dann mit Chloroform geschüttelt wurde. Die organische Phase wurde im DC untersucht. Nach achtstündigem Rühren konnte die dann klare, rotbraune Lösung auf zerstoßenes Eis gegossen werden. Mit Ammoniaklösung wurde bis zur alkalischen Reaktion versetzt, der dabei gebildete Niederschlag nach 1 Stde. abgenutscht und getrocknet. Das Rohprodukt wurde in wenig Chloroform gelöst, die Lösung auf eine Säule, 5 cm, ϕ 1 cm, mit Aluminiumoxid "basisch" gegeben und diese mit 300 ml einer Mischung aus gleichen Teilen Chloroform und Essigsäureäthylester eluiert. Die Eluat-Fractionen wurden dünnschichtchromatographisch auf Reinheit geprüft. Die reinen Fractionen wurden vereinigt, i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Benzol kristallisiert. In einer Ausbeute von 12.9 g (63.8 % d. Th.) wurde 20 in gelben Nadelchen vom Schmp. $200.5 - 201.5^{\circ}$ erhalten. Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich ein gelber Fleck mit R_f 74.

27.19 mg Substanz (in Eisessig): 0.931 ml 0.1 n HClO_4

$\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_8$	(578.63)	Ber.:	Äquiv.-Gew.	289.3
		Gef.:	Äquiv.-Gew.	292.0

1,6-Bis [6-amino-8-methoxy-2,4-dimethyl-chinolyl-(5)-oxy] -hexan (21)

Eine Suspension von 2,4 g (4,15 mMol) 1,6-Bis [6-nitro-8-methoxy-2,4-dimethyl-chinolyl-(5)-oxy] -hexan (20) in 100 ml Aceton wurde mit einer Spatelspitze Raney-Nickel versetzt und in der Parr-Hydrierapparatur bei 4,75 at Druck 1 Stde. lang hydriert. Der Ansatz wurde über eine Schicht aus Celite 503 abgenutscht, mit reichlich Chloroform nachgewaschen und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Es wurden 2,13 g Rohprodukt vom Schmp. 222-224^o erhalten, die, aus 100 ml Alkohol kristallisiert, 1,4 g (65 % d. Th.) 21 in ockerfarbenen Nadelchen vom Schmp. 227-229^o ergaben. Im DC mit dem Fließmittel 7 zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit hRf 39.

22,69 mg Substanz (in Acetanhydrid) : 0,859 ml 0,1 n HClO₄

C₃₀H₃₈N₄O₄ (518,67)

Ber.: Äquiv.-Gew. 259,3

Gef.: Äquiv.-Gew. 264,1

1,6-Bis [6-(4-diäthylamino-1-methyl-butylamino)-8-methoxy-2,4-dimethyl-chinolyl-(5)-oxy] -hexan (22)

2,07 g (4 mMol) 1,6-Bis [6-amino-8-methoxy-2,4-dimethyl-chinolyl-(5)-oxy] -hexan (21) sowie 3,2 g (13,6 mMol) 1-Diäthylamino-4,4-diäthoxy-pentan und 50 mg Ammoniumchlorid wurden im weiten Reagenzglas in ein auf 165^o vorgeheiztes Paraffinbad gebracht und 20 Min. bei einer Temp. von 165-175^o belassen. Unter Schäumen ging während dieser Zeit die Ausgangssubstanz langsam in Lösung. Anschließend wurde noch 10 Min. lang auf 180^o erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz mit 100 ml Methanol in eine Parr-Druckflasche gespült und die Lösung nach Zugabe von 50 mg Platinoxid in der Parr-Apparatur bei 4,75 at Druck über Nacht

hydriert. Danach wurde das Platin abfiltriert, das Filtrat i. Vak. eingedampft, der Rückstand in 20 ml Benzol gelöst und die Lösung auf eine Säule, 20 cm, $\varnothing$ 2.5 cm, mit Aluminiumoxid "basisch" gegeben. Es wurde mit 300 ml Benzol eluiert, anschließend mit 150 ml Chloroform. Die Eluat-Fractionen wurden dünnschichtchromatographisch kontrolliert: bei Verwendung des Fließmittels 7 zeigte sich im UV-Licht neben dem fluoreszierenden Fleck des Endproduktes 22 mit hRf 47 noch ein kleiner fluoreszierender Fleck mit hRf 53. Die vereinigten Eluate wurden i. Vak. eingedampft, der Rückstand in verd. Essigsäure gelöst und dreimal mit je 50 ml Benzol ausgeschüttelt. Durch Zugabe von festem Natriumhydrogencarbonat wurde die Lösung auf pH 6.5 eingestellt und wieder dreimal mit je 50 ml Benzol ausgeschüttelt. Die bisher erhaltenen Extrakte wurden verworfen. Anschließend wurde bei pH 7 fünfmal mit je 70 ml Benzol ausgeschüttelt. Diese bei pH 7 erhaltenen Extrakte wurden vereinigt, mit Wasser geschüttelt, mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Zur Entfernung letzter Reste Alkylierungsmittel wurde noch 3 Stdn. i. Vak. unter Durchleiten eines schwachen Luftstromes auf dem siedenden Wasserbad belassen. Anschließend wurde i. Vak. über Phosphor(V)-oxid getrocknet. In einer Ausbeute von 1.75 g (54.6 % d. Th.) wurde 22 als gelbgrünes, zähes Öl erhalten.

23.59 mg Substanz (in Eisessig) : 1.171 ml 0.1 n HClO_4

$\text{C}_{48}\text{H}_{76}\text{N}_6\text{O}_4$	(801.18)	Ber. : Äquiv.-Gew.	200.3
		Gef. : Äquiv.-Gew.	201.4

3. Bis [chinolyl-(8)-oxy] - Verbindungen

1.6-Bis (4-chlor-2-nitro-phenoxy)-hexan (23)

In einem 1 l Dreihalskolben, der mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter ausgestattet war, wurden 51.9 g (0.3 Mol) 4-Chlor-2-nitrophenol ⁴³⁾ in 300 ml Dimethylformamid gelöst, der Lösung unter Rühren 210 g (1.5 Mol) wasserfreies Kaliumkarbonat zugegeben und die Mischung mit einem Heizpilz unter Rühren zum Sieden erhitzt. Dann wurden innerhalb von 10 Min. 24.4 g (0.1 Mol) 1.6-Dibromhexan zugetropft; anschließend wurde 15 Min. lang unter Rühren am Rückfluß gekocht. Nach Zugabe von weiteren 105 g (0.75 Mol) wasserfreien Kaliumkarbonats wurde nochmals 45 Min. unter Rühren am Rückfluß gekocht und dann noch heiß vom Kaliumkarbonat abgenutscht. Anschließend wurde mit 300 ml heißem Benzol nachgewaschen und die Mischung zum Abkühlen hingestellt. Dabei kristallisierte das Rohprodukt in schwach gelb gefärbten Kristallen aus; es wurde abgenutscht und zweimal mit verd. Natronlauge gewaschen. Das Filtrat wurde mit 300 ml Wasser versetzt, die Benzolphase abgetrennt und die wäßr. Phase viermal mit je 50 ml Benzol ausgeschüttelt. Die vereinigten benzolischen Extrakte wurden viermal mit verd. Natronlauge ausgeschüttelt; das vorher erhaltene Rohprodukt wurde in der benzolischen Phase gelöst und die Lösung noch zweimal mit verd. Natronlauge ausgeschüttelt. Dann wurde mit Wasser neutral gewaschen und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Die Lösung wurde i. Vak. eingeeengt und zum Kristallisieren hingestellt. Die erhaltenen Kristalle wurden abgenutscht, in 150 ml Benzol gelöst und die Lösung unter Zusatz von 5 g Aluminiumoxid "basisch" 5 Min. unter lebhaftem Umschwenken gekocht. Nach dem Filtrieren wurde die Lösung zum Kristallisieren hingestellt. Es wurde 23 in einer Ausbeute von 31.5 g (72.6 % d.Th.) als schmutzigweiße Blättchen vom Schmp. 152 - 153,5°

erhalten. Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich ein gelber Fleck mit R_f 62.

Molekulargewichtsbestimmung nach K. Rast 62):

2.20 mg Substanz (in 13.65 mg Campher) ergaben eine Schmelzpunkts-
erniedrigung von 15.8° .

Ber.: Mol.-Gew. 429

Gef.: Mol.-Gew. 408

1,6-Bis (4-chlor-2-amino-phenoxy)-hexan (24)

In einem 1 l Dreihalskolben, der mit Rührer und Rückflußkühler ausgestattet war, wurden 21.5 g (50 mMol) 1,6-Bis (4-chlor-2-nitro-phenoxy)-hexan (23) in 300 ml Toluol gelöst; zur Lösung wurden 1.25 ml Eisessig und unter lebhaftem Rühren 30 g (0.54 Mol) Eisenpulver zugesetzt. Unter weiterem Rühren wurde die Mischung mit einem Heizpilz zum Sieden erhitzt und durch den Kühler in Abständen von 10 Min. jeweils 0.5 ml Wasser eingegeben, insgesamt 10 ml (0.555 Mol). Anschließend wurde noch mehrere Std. am Rückfluß gekocht. Die Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch kontrolliert. Nach beendeter Reaktion wurde der Ansatz heiß filtriert, mit heißem Toluol nachgewaschen und das Filtrat zum Kristallisieren hingestellt. Das dabei erhaltene Rohprodukt wurde nochmals aus 100 ml Toluol kristallisiert. Dabei wurde in einer Ausbeute von 18.2 g (98.7 % d. Th.) 24 in silbrigglänzenden Blättchen vom Schmp. $115.5 - 117.5^{\circ}$ erhalten. Im DC mit dem Fließmittel 7 und dem Sprühreagenz 2 zeigte sich ein intensiver gelber Fleck mit R_f 65.

23.95 mg Substanz (in Eisessig): 1.290 ml 0.1 n HClO_4

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ (369.30)

Ber.: Äquiv.-Gew. 184.6

Gef.: Äquiv.-Gew. 185.6

1. 6-Bis (4-chlor-2-acetamino-phenoxy)-hexan (25)

In einem 250 ml Rundkolben wurden 14,8 g (0.04 Mol) 1. 6-Bis (4-chlor-2-amino-phenoxy)-hexan (24) in 36 ml Eisessig unter Erwärmen gelöst. Nach Aufsetzen eines Rückflußkühlers wurden durch den Kühler 12 ml Acetanhydrid (0.128 Mol) eingegeben. Dabei trat starke Erwärmung der Lösung ein. Anschließend wurde 45 Min. lang unter Rückfluß gekocht und zum Abkühlen stengelassen. Dabei kristallisierte 25 in farblosen Nadeln aus. Es wurde abgenutscht, mit Eisessig gewaschen und zuerst an der Luft, dann im Trockenschrank getrocknet. Die Ausbeute betrug 15.9 g (88 % d. Th.), der Schmp. 184-186°.

1. 6-Bis (4-chlor-5-nitro-2-acetamino-phenoxy)-hexan (26)

4 ml konz. Schwefelsäure wurden unter Eiskühlung tropfenweise mit 5.3 ml 65-proz. Salpetersäure, $d = 1.4$, versetzt. Diese Nitriersäure wurde unter Kühlung tropfenweise so zu einer Lösung von 15.8 g (35 mMol) 1. 6-Bis (4-chlor-2-acetamino-phenoxy)-hexan (25) in 32 ml konz. Schwefelsäure gegeben, daß die Innentemperatur zwischen 25 und 30° gehalten wurde. Nach beendeter Zugabe wurde der Inhalt zäh und hellbraun; er wurde zur Vervollständigung der Reaktion noch 1 Stde. stengelassen, anschließend auf zerstoßenes Eis gegeben und der dabei entstehende Niederschlag nach einer halben Stde. abgenutscht. Nach dem Trocknen bei etwa 100° wurde das Produkt mit 150 ml heißem Chloroform digeriert, abgenutscht und mit Chloroform nachgewaschen. Der Rückstand wurde getrocknet und zweimal mit 200 ml heißem Eisessig digeriert. Nach dem Abnutschen wurde der Rückstand aus etwa 1 l Eisessig kristallisiert. Es wurde 26 in gelbbraunen Blättchen vom Schmp. 222.5 - 223.5° erhalten, die Ausbeute betrug 7.9 g (41.8 % d. Th.). Im DC mit dem Fließmittel 8 und dem Sprührea-

ganz 1 zeigte sich im UV-Licht ein löschender Fleck mit hRf 19 .

$C_{22}H_{24}Cl_2N_4O_8$ (543.38)

Ber. : N = 10.31 %

Gef. : N = 10.29 %

1. 6-Bis (4-chlor-5-nitro-2-amino-phenoxy)-hexan (27)

7.9 g (14.6 mMol) 1.6-Bis (4-chlor-5-nitro-2-acetamino-phenoxy)-hexan (26) wurden in 50 g 80-proz. Schwefelsäure eingerührt, die Mischung auf 135-140° erhitzt und nach 5 Min. in eine Mischung aus zerstoßenem Eis und konz. Ammoniaklösung eingegossen. Es wurde, falls nötig, mit konz. Ammoniaklösung alkalisiert, der dabei entstehende Niederschlag nach 15 Min. abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Anschließend wurde er bei 100° getrocknet, wobei er in eine schwarze Masse überging. Diese wurde in Aceton gelöst, die Lösung auf eine Säule, 25 cm, ϕ 3.5 cm, mit Aluminiumoxid "neutral" gegeben und die Säule mit Benzol eluiert. Die Eluat-Fractionen wurden dünnschichtchromatographisch geprüft. Die reinen Fractionen wurden vereinigt und die Lösung i. Vak. stark eingeeengt. Beim Stehen kristallisierte 27 in hellbraunen, glänzenden Blättchen aus, die abgenutscht, mit Benzol gewaschen und getrocknet wurden. Der Schmp. betrug 171.5 - 172.5°, die Ausbeute 5.6 g (83.8 % d. Th.). Im DC mit dem Fließmittel 7 und dem Sprühreagenz 2 zeigte sich ein intensiv gelber Fleck mit hRf 45.

$C_{18}H_{20}Cl_2N_4O_6$ (459.30)

Ber. : N = 12.20 %

Gef. : N = 12.27 %

1,6-Bis [5-chlor-6-nitro-2,4-dimethyl-chinolyl-(8)-oxy] -hexan (28)

In einem 100 ml Rundkolben wurden 2,3 g (5 mMol) fein gepulvertes 1,6-Bis(4-chlor-5-nitro-2-amino-phenoxy)-hexan (27) mit 4 ml konz. Salzsäure (36-proz.) angeschüttelt und die Suspension über Nacht verschlossen stehengelassen. Nun wurden 20 ml einer Reaktionsmischung zugegeben, die wie folgt zubereitet worden war: In einem 1 l Rundkolben wurden 96 g Paraldehyd mit 160 g Aceton gemischt und durch die Glasfritte einer Gaswaschflasche getrockneter Chlorwasserstoff unter Eiskühlung bis zur Sättigung etwa 6 Stdn. lang eingeleitet. Das Gemisch färbte sich während des Einleitens dunkelbraun und hatte ein Endgewicht von etwa 400 g. Nach zweitägigem Stehen unter Feuchtigkeitsausschluß wurde die Reaktionsmischung verwendet. Nachdem 20 ml dieser Reaktionsmischung und 3,6 ml Nitrobenzol zugegeben waren, wurde der Ansatz unter Rühren am Rückfluß 4 Stdn. lang gekocht; danach wurden nochmals 20 ml der Reaktionsmischung und 3,6 ml Nitrobenzol zugegeben und weiter unter Rühren am Rückfluß gekocht. Der Fortgang der Reaktion wurde im DC verfolgt. Dazu wurde das DC im Fließmittel 2 entwickelt und mit Sprühreagenz 3 besprüht. Anschließend wurde es im Trockenschrank 10 Min. lang auf 100-110° erhitzt und nun mit Sprühreagenz 2 besprüht. Dabei zeigte das Endprodukt (28) einen intensiv gelben Fleck mit hRf 90, das Ausgangsprodukt (27) einen roten Fleck mit hRf 15. Bei Verwendung des Fließmittels 3 und Anwendung der gleichen Methode zeigte das Endprodukt (28) einen intensiv gelben Fleck mit hRf 46. Als auf diese Weise kein Ausgangsprodukt mehr nachzuweisen war, wurde der Ansatz in etwa 100 ml Wasser gegossen, mit Benzol ausgeschüttelt und unter Kühlung stufenweise mit je etwa 5 ml konz. Ammoniaklösung versetzt und nach jedem Zusatz zweimal mit je 25 ml Benzol extrahiert. Als der pH-Wert von 3 erreicht war, wurde mit 50 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die einzelnen Extrakte wurden im DC auf Endprodukt untersucht und diejenigen, die dieses enthielten, vereinigt; die vereinigten Extrakte wurden zweimal mit je 50 ml Wasser ausgeschüttelt, mit wasser-

freiem Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde unter Erwärmen in 30 ml einer Mischung aus gleichen Teilen Benzol und Essigsäureäthylester gelöst und diese Lösung nach dem Abkühlen auf eine Säule, 20 cm, Ø 2 cm, mit Kieselgel "Merck" (0,2 - 0,5 mm) gegeben, das mit einer Mischung aus gleichen Teilen Benzol und Essigsäureäthylester angerührt worden war. Mit dem gleichen Lösungsmittel wurde eluiert, das Eluat in Fraktionen zu je 20 ml aufgefangen und diese im DC nach der oben beschriebenen Methode untersucht. Die reinen Fraktionen wurden vereinigt, i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus 20 ml Glykolmonomethyläther kristallisiert. In einer Ausbeute von 580 mg (19,8 %) wurde 28 als gelbbraunes Kristallpulver vom Schmp. 172,5 - 174° erhalten.

22,98 mg Substanz (in Eisessig) : 0,771 ml 0,1 n HClO₄

C ₂₈ H ₂₈ Cl ₂ N ₄ O ₆	(587,48)	Ber. : Äquiv.-Gew.	293,7
		Gef. : Äquiv.-Gew.	298,0

1,6-Bis [5-chlor-2,4-dimethyl-chinoly-(8)-oxy] -hexan (29)

Etwa 50 ml Methanol wurden mit 1,15 g (44 mMol) Natrium versetzt und abgewartet, bis die Reaktion beendet war. Dann wurden 2,6 g (22 mMol) Hexandiol-1,6 zugegeben, bis zu dessen Lösung gewartet und die Lösung i. Vak. eingedampft. Der Rückstand, ein weißes Pulver, wurde in einer Reibschale innig mit 11 g (50 mMol) 5-Chlor-8-methoxy-2,4-dimethyl-chinolin ³⁰⁾ verrieben und die Mischung in ein Reagenzglas gefüllt. Dieses wurde in ein auf 190° vorgeheiztes Paraffinbad gestellt und unter gelegentlichem Umrühren mit einem Thermometer bei einer Innentemperatur von 180° 2 Stdn. lang in dem Heizbad belassen. Danach wurde abgekühlt, mit Benzol versetzt und kurz aufgeköcht. Noch heiß wurde vom Unlöslichen abfiltriert, mit Benzol nachgewaschen und die Lösung i. Vak. eingengt. An-

schließlich wurde sie auf eine Säule, 10 cm, ϕ 2 cm, mit Aluminiumoxid "basisch" gegeben und diese mit Benzol erschöpfend eluiert. Das Eluat wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand mit 20 ml Aceton digeriert. Der unlösliche Rückstand wurde abgenutscht, mit wenig Aceton gewaschen und aus 20 ml einer Mischung von gleichen Teilen Cyclohexan und Benzol kristallisiert. Dabei wurde in einer Ausbeute von 1.62 g (13 % d. Th.) 29 in farblosen Nadeln vom Schmp. 183.5 - 185^o erhalten. Eine Probe wurde nochmals aus einer Mischung von gleichen Teilen Benzol und Cyclohexan umgelöst und hatte einen Schmp. von 186 - 186.5^o. Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit hRf 67. Positive Beilsteinreaktion am Kupferdraht.

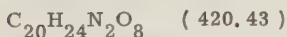
17.43 mg Substanz (in Eisessig) : 0.694 ml 0.1 n HClO₄

$C_{28}H_{30}Cl_2N_2O_2$ (497.48)	Ber. : Äquiv.-Gew.	248.7
	Gef. : Äquiv.-Gew.	251.1

1.6-Bis (2-nitro-4-methoxy-phenoxy)-hexan (30)

In einem 1 l Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Rührer und Tropftrichter wurden 67.5 g (0.4 Mol) 2-Nitro-4-methoxy-phenol⁵⁾ in 400 ml Dimethylformamid gelöst, zur Lösung unter Rühren 392 g (2.8 Mol) wasserfreies Kaliumkarbonat zugesetzt und die Mischung mit einem Heizpilz zum Sieden erhitzt. Unter dauerndem Rühren wurden nun innerhalb von 10 Min. 32.6 g (0.133 Mol) 1.6-Dibromhexan zugetropft und danach 1 Stde. am Rückfluß gekocht. Dann wurde noch heiß vom Kaliumkarbonat abgenutscht, mit 400 ml siedendem Benzol nachgewaschen und das Filtrat abgekühlt. Die dabei ausfallenden Kristalle wurden abgenutscht, das Filtrat mit 400 ml Wasser versetzt und die dabei sich bildende benzolische Phase abgetrennt. Die wäßr. Phase wurde noch fünfmal mit je 200 ml Benzol ausgeschüttelt,

die vereinigten benzolischen Phasen so oft mit verd. Natronlauge gewaschen, bis diese nahezu farblos blieb, anschließend mit Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen, mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Die vorher erhaltenen Kristalle wurden ebenfalls mit verd. Natronlauge gewaschen, bis das Filtrat nahezu farblos ablief, anschließend mit Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen und getrocknet. Die vereinigten Rohprodukte wurden aus 400 ml Benzol kristallisiert. In einer Ausbeute von 43,5 g (77.7 % d.Th.) wurde 30 in ockergelben Blättchen vom Schmp. 141,5 - 143,5^o erhalten. Durch Ansäuern des mit Benzol extrahierten Filtrats konnte nach Umkristallisieren aus Alkohol 14,2 g reines 2-Nitro-4-methoxy-phenol zurückerhalten werden. Im DC mit dem Fließmittel 8 und dem Sprühreagenz 1 zeigte 30 einen löschenden Fleck mit hRf 73.



Ber.: N = 6.66 %

Gef.: N = 6.52 %

Molekulargewichtsbestimmung nach K. Rast 62) :

1.55 mg Substanz (in 17.35 mg Campher) ergaben eine Schmelzpunkts-
erniedrigung von 8.9^o.

Ber.: Mol.-Gew. 420

Gef.: Mol.-Gew. 402

1.6-Bis (2-amino-4-methoxy-phenoxy)-hexan (31)

42 g (0.1 Mol) 1.6-Bis (2-nitro-4-methoxy-phenoxy)-hexan (30) wurden in einem 1 l Dreihalskolben mit Rückflußkühler und Rührer in 600 ml Toluol gelöst und zur Lösung unter Rühren 2.5 ml Eisessig und 61.4 g (1.1 Mol) Eisenpulver zugesetzt. Nun wurde unter weiterem lebhaftem Rühren zum Sieden erhitzt und 18 ml Wasser (1 Mol) in Portionen von je 1 ml in Abständen von 10 Min. durch den Kühler zugetropft. Anschließend

wurde so lange am Rückfluß gekocht, bis dünnschichtchromatographisch kein Ausgangsprodukt mehr nachzuweisen war. Danach wurde der Ansatz noch heiß filtriert, erkalten gelassen und die dabei ausfallenden Kristalle abgenutscht. In einer Ausbeute von 32,7 g (91 % d.Th.) wurde 31 in farblosen Blättchen mit dem Schmp. 110,5 - 112⁰ erhalten. Im DC mit dem Fließmittel 8 und dem Sprühreagenz 2 zeigte sich ein intensiv gelber Fleck mit hRf 57.

21,72 mg Substanz (in Eisessig) : 1,189 ml 0,1 n HClO₄

C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O ₄	(360,46)	Ber. : Äquiv.-Gew.	180,2
		Gef. : Äquiv.-Gew.	182,7

1,6-Bis [5-methoxy-2,4-dimethyl-chinolyl-(8)-oxy] -hexan (32)

A) Kondensation zum 1,6-Bis [2-(penten-(3)-on-(2)-yl-(4)-amino)-4-methoxy-phenoxy] -hexan:

10,8 g (0,03 Mol) 1,6-Bis [2-amino-4-methoxy-phenoxy] -hexan (31) wurden in 75 ml Toluol gelöst, die Lösung mit 7,14 g (0,0714 Mol) Acetylaceton und einigen Kristallen p-Toluolsulfonsäure versetzt und so lange am Wasserabscheider gekocht, bis die theoretische Wassermenge von 1,08 ml abgeschieden war. Die beim Erkalten ausfallenden Kristalle wurden abgenutscht, mit Toluol gewaschen und getrocknet. In einer Ausbeute von 14,4 g (91,6 % d.Th.) wurden schwach gelbliche Blättchen vom Schmp. 127-128⁰ erhalten. Das Umlösen einer Probe aus Toluol ergab Blättchen vom Schmp. 130 - 131,5⁰.

B) Ringschluß zum 1,6-Bis [5-methoxy-2,4-dimethyl-chinolyl-(8)-oxy] -hexan:

25 g Phosphor(V)-oxid wurden in 25 g 85-proz. Phosphorsäure mit der Dichte 1,7 unter Erhitzen gelöst und in die so hergestellte Polyphosphor-

säure nach dem Abkühlen 26,25 g (0,05 Mol) des 1,6-Bis [2-(penten-(3)-on-(2)-yl-(4)-amino)-4-methoxy-phenoxy] -hexans vom Schmp. 127-128° eingetragen. Diese Mischung wurde in ein auf 170° vorgeheiztes Ölbad gebracht und 20 Min. lang auf einer Temp. von 165-175° gehalten. Anschließend wurde auf 140° abgekühlt und mit 30 g 85-proz. Phosphorsäure verdünnt. Nach weiterem Abkühlen auf 100° wurde mit etwa 100 ml Wasser verdünnt und die dabei erhaltene rotbraune, dickflüssige Lösung auf zerstoßenes Eis gegossen. Das Gemisch wurde mit Ammoniaklösung bis zur alkalischen Reaktion versetzt und nach 1 Stde. Rühren abgenutscht. Der Niederschlag wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und das so erhaltene Rohprodukt mit dem Schmp. 145-150° aus 40 ml Glykolmonomethyläther kristallisiert. In einer Ausbeute von 18,5 g (70,5 % d.Th.) wurde 32 als beigefarbenes Pulver vom Schmp. 161-162° erhalten. Im DC mit dem Fließmittel 6 zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit hRf 66.

20,62 mg Substanz (in Eisessig) : 0,839 ml 0,1 n HClO₄

$C_{30}H_{36}N_2O_4$ (488,63)	Ber. : Äquiv.-Gew.	244,3
	Gef. : Äquiv.-Gew.	241,5

1,6-Bis [6-nitro-5-methoxy-2,4-dimethyl-chinolyl-(8)-oxy] -hexan (33)

a) Durch Nitrierung von 1,6-Bis [5-methoxy-2,4-dimethyl-chinolyl-(8)-oxy] -hexan (32)

18,8 ml Acetanhydrid wurden in einer Eis-Kochsalz-Mischung auf -5° abgekühlt und tropfenweise mit 10,6 ml (0,15 Mol) 65-proz. Salpetersäure, d = 1,4 , versetzt, wobei die Temp. des Gemisches nicht über 10° steigen durfte. Das Nitriergemisch wurde in eine Suspension von 12,5 g (25 mMol) 1,6-Bis [5-methoxy-2,4-dimethyl-chinolyl-(8)-oxy] -hexan (32) in 75 ml Acetanhydrid eingetropft, wobei die Temp. von 30° nicht überschritten

wurde. Anschließend wurde 90 Min. lang bei Raumtemp. weitergerührt. - Nach dieser Zeit zeigte sich im DC kein (32) mehr, als ein Tropfen des Ansatzes im kleinen Reagenzglas mit Eis, konz. Ammoniaklösung sowie Chloroform versetzt wurde und eine Probe der Chloroformschicht für das DC aufgetragen wurde. - Der Ansatz, eine rotbraune, klare Lösung, wurde auf zerstoßenes Eis gegossen, mit konz. Ammoniaklösung bis zur alkalischen Reaktion versetzt, der dabei ausfallende Niederschlag abgenutscht, gewaschen und bei 100° getrocknet. Das Produkt wurde in einer Mischung aus 50 ml Benzol und 50 ml Essigsäureäthylester gelöst, nach Zusatz von 5 g Aluminiumoxid "basisch" 5 Min. lang unter lebhaftem Umschwenken gekocht und die Lösung abgegossen. Dieses Verfahren wurde nochmals wiederholt, die Lösung filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wurde aus 30 ml Benzol kristallisiert. Es wurden 8,5 g (58,8 % d. Th.) eines zitronengelben Pulvers vom Schmp. 204-207° erhalten. Nochmaliges Umösen aus Benzol ergab 33 als Pulver vom Schmp. 206 - 207,5°. Im DC mit dem Fließmittel 7 zeigte sich ein gelber Fleck mit hRf 74 .

21.38 mg Substanz (in Eisessig) : 0.719 ml 0,1 n HClO₄

C₃₀H₃₄N₄O₈ (578.63)

Ber. : Äquiv.-Gew. 289.3

Gef. : Äquiv.-Gew. 297.4

b) Versuch zur Darstellung aus 1,6-Bis[5-chlor-6-nitro-2,4-dimethyl-chinolyl-(8)-oxy]-hexan (28)

1.17 g (2 mMol) 1,6-Bis[5-chlor-6-nitro-2,4-dimethyl-chinolyl-(8)-oxy] -hexan (28) wurden in 35 ml heißem Benzol gelöst, mit einer Lösung von 160 mg (7 mMol) Natrium in 25 ml absol. Methanol versetzt und die Lösung zwei Tage unter Rückfluß gekocht. Dann wurde in eine Mischung aus 20 ml Eisessig und 130 ml Wasser gegossen, viermal mit je 30 ml Chloroform extrahiert, die vereinigten Extrakte mit verd. Soda-lösung und Wasser gewaschen und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet.

Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abgezogen, der Rückstand in einer Mischung aus gleichen Teilen Benzol und Essigsäureäthylester gelöst und die Lösung über eine Säule, 10 cm, ϕ 2 cm, mit Aluminiumoxid "basisch" chromatographiert. Es wurde mit der gleichen Mischung aus Benzol und Essigsäureäthylester eluiert. Im DC mit dem Fließmittel 7 zeigte sich nur ein gelber Fleck mit hRf 90. Das Eluat wurde eingedampft und der Rückstand aus Benzol kristallisiert. Es wurde ein gelbes Pulver erhalten, das im Bereich von 185-200° schmolz. Da nach der Beilsteinprobe nicht auszuschließen war, daß der Austausch des Chloratoms gegen die Methoxygruppe noch nicht quantitativ verlaufen war, wurde das ganze Verfahren wiederholt und nochmals zwei Tage am Rückfluß gekocht. Danach war das Schmelzintervall des Produktes unverändert. Im DC mit dem Fließmittel 10 zeigte sich neben dem gelben Fleck von 33 mit hRf 28 ein schwacher, gelber Fleck mit einem hRf 36, der dem des 5-Chlor-6-nitro-8-methoxy-2,4-dimethylchinolins ³⁰⁾ entsprach. Außerdem wurde im Aufschluß des Produktes nach Lassaigne Chlorid nachgewiesen. Folglich ist zu vermuten, daß neben dem gewünschten 33 noch 5-Chlor-6-nitro-8-methoxy-2,4-dimethylchinolin ³⁰⁾ entstanden war.

1.6-Bis [6-amino-5-methoxy-2,4-dimethyl-chinolyl-(8)-oxy] hexan (34)

In einem 1 l Dreihalskolben mit Rührer und Rückflußkühler wurden 5,78 g (0.01 Mol) 1.6-Bis [6-nitro-5-methoxy-2,4-dimethyl-chinolyl-(8)-oxy] -hexan (33) in 300 ml Toluol gelöst, zur Lösung 0,25 ml Eisessig und unter Rühren 6,15 g (0.11 Mol) Eisenpulver zugesetzt. Dann wurden in Abständen von 10 Min. durch den Kühler je 0,1 ml Wasser eingetropft, insgesamt 2 ml (0.11 Mol), und unter Rühren weiter gekocht, bis dünn-schichtchromatographisch kein 33 mehr nachzuweisen war. Der Ansatz wurde noch heiß vom Eisen abfiltriert, die Lösung i. Vak. eingeeengt und abgekühlt. Die dabei ausfallenden Kristalle wurden abgenutscht, mit Toluol

gewaschen und getrocknet. Diese 5 g Rohprodukt mit dem Schmp. 199 - 201° wurden in 255 ml Toluol gelöst, mit 10 g basischem Aluminiumoxid 5 Min. lang unter lebhaftem Umschwenken gekocht und die Lösung filtriert. Beim Abkühlen fiel 34 in farblosen Nadelchen vom Schmp. 205 - 206,5° aus. Die Ausbeute betrug 3.1 g (60 % d.Th.). Im DC mit dem Fließmittel 7 zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit hRf 44.

15.38 mg Substanz (in Eisessig) : 0.593 ml 0.1 n HClO_4

$\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_4$	(518.67)	Ber. : Äquiv.-Gew.	259.3
		Gef. : Äquiv.-Gew.	259.4

1,6-Bis [6-(4-diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5-methoxy-2,4-dimethyl-chinolyl-(8)-oxy] -hexan (35)

Im weiten Reagenzglas wurde in Gemisch von 518 mg (1 mMol) 1,6-Bis [6-amino-5-methoxy-2,4-dimethyl-chinolyl-(8)-oxy] -hexan (34) sowie 0,8 g (3,4 mMol) 1-Diäthylamino-4,4-diäthoxy-pentan und 20 mg Ammoniumchlorid in ein auf 190° vorgeheiztes Paraffinbad gebracht. Bei 165° begann die Reaktion, erkennbar am lebhaften Schäumen. Dabei wurde mit dem Thermometer gerührt, um das Ammoniumchlorid aufzuwirbeln. Bei 178° entstand eine klare Lösung; nach insgesamt 25 Min. wurde noch kurzzeitig auf 200° erhitzt und dann das Reagenzglas aus dem Heizbad genommen. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz mit 50 ml Methanol in eine Parr-Druckflasche gespült, 20 mg Platinoxid zugesetzt und unter 4,75 at Druck so lange hydriert, bis dünnschichtchromatographisch eine vollständige Hydrierung der Schiff'schen Basen nachgewiesen werden konnte. Zu diesem Zweck wurde auf der DC-Platte einer der beiden Startflecken mit konz. Salzsäure behandelt. Nach dem Entwickeln des Chromatogramms im Fließmittel 6 zeigten sich im UV-Licht jeweils drei

Flecken: der blau fluoreszierende Fleck des Ausgangsproduktes 34 mit hRf 50, der grün fluoreszierende Fleck der einfach alkylierten Verbindung mit hRf 77 sowie der grün fluoreszierende Fleck der doppelt alkylierten Verbindung 35 mit hRf 87, der gewünschten Endverbindung. Waren die Flecken mit hRf 50 und 77, die von dem mit Salzsäure behandelten Startfleck stammten, stärker als die Vergleichsflecken des in gleicher Konzentration aufgetragenen, aber nicht mit Salzsäure behandelten Startflecks, so war noch Schiff'sche Base vorhanden, die durch die Säure rückgespalten werden konnte in die jeweiligen Ausgangsverbindungen. In diesem Falle mußte die Hydrierung fortgesetzt werden.

Nach der erfolgreichen Hydrierung wurde das Platin abfiltriert, das Methanol i. Vak. abgezogen, der Rückstand in verd. Salzsäure gelöst, die Lösung bis zum pH 7 mit Natriumhydrogenkarbonat versetzt und sechsmal mit je 50 ml mit Benzol ausgeschüttelt. Die vereinigten benzolischen Extrakte wurden zweimal mit je 20 ml verdünnter Natriumhydrogenkarbonatlösung und anschließend mit 20 ml Wasser ausgeschüttelt, mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Im DC konnte nachgewiesen werden, daß noch Ausgangsprodukt 34, hRf 50, und einfach alkyliertes Produkt, hRf 77, vorlagen. Deswegen mußte das oben geschilderte Verfahren der Alkylierung unter Zusatz von 400 mg (4 mMol) 1-Diäthylamino-4,4-diäthoxy-pentan wiederholt werden, wobei die Alkylierungszeit 15 Min. und die Innentemp. 185-190° betrug. Die Hydrierung und Aufarbeitung wurde ebenfalls wiederholt. Danach war im DC fast kein Ausgangs- und einfach alkyliertes Produkt mehr zu erkennen. Zur weiteren Reinigung wurde in 30 ml Cyclohexan gelöst, die Lösung auf eine Säule, 5 cm, ϕ 1 cm, mit Aluminiumoxid "basisch" gegeben und diese zuerst mit 100 ml Cyclohexan, anschließend mit 80 ml einer Mischung aus gleichen Teilen Cyclohexan und Benzol und dann mit 100 ml Benzol eluiert. Die Eluat-Fractionen wurden dünnschichtchromatographisch auf Reinheit untersucht, diejenigen, die nur Endprodukt enthielten, vereinigt und das

Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Nach dem Trocknen i. Vak. über Phosphor(V)-oxid wurde 35 in einer Ausbeute von 465 mg (58 % d.Th.) als gelbes Öl erhalten.

19,68 mg Substanz (in Acetanhydrid) : 0,972 ml 0,1 n HClO_4

$\text{C}_{48}\text{H}_{76}\text{N}_6\text{O}_4$ (801,18) Ber. : Äquiv.-Gew. 200,3

Gef. : Äquiv.-Gew. 202,5

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) A l b e r t, A.,
 Selective Toxicity, 4. Aufl., Methuen & Co. Ltd.,
 London 1968
- 2) A l b e r t, A., E. P. S e r j e a n t,
 Ionisation Constants of Acids and Bases, a Laboratory
 Manual, Methuen & Co. Ltd., London 1962
- 3) B a r n i c k e l, H.,
 Dissertation, Erlangen 1968
- 4) Bayer AG, Farbenfabriken,
 Brit. Pat. 1.020.306 v. 16.2.1966;
 ref. C.A. 64, 14 196 a (1966)
- 5) B e e c h, W. F.,
 J. chem. Soc. (London) 1948, 212
- 6) B e y e r, C.,
 J. prakt. Chem. 32, 125 (1885)
- 7) B l a n c h a r d, K. C.,
 A Hypothesis for the Mechanism of 8-Amino-
 quinolines, in: F. Y. Wiselogle, A Survey of
 Antimalarial Drugs 1941-1945,
 J. W. Edwards, Ann Arbor, Michigan, 1946
- 8) B r a d s h e r, C. K.,
 Aromatic Cyclodehydration, in: Chem. Reviews
 38, 447 (1946)
- 9) B u r g e r, A., G. T. F i t c h e t t,
 J. Amer. chem. Soc. 75, 1359 (1953)

- 10) Coatney, G.R., W.C. Cooper, N.B. Eddy,
J. Greenberg,
Survey of Antimalarial Agents, Public Health Mono-
graph No. 9, Public Health Serv. Publ. No. 193,
U.S. Governm. Print. Off., Washington 1953
- 11) Combes, A.,
Bull. Soc. chim. France 49, 89 (1888)
- 12) Conrad, M., L. Limpach,
Ber. dtsh. chem. Ges. 20, 944 (1887)
- 13) McCusker, P.A., J.W. Kroeger,
J. Amer. chem. Soc. 59, 213 (1937)
- 14) DeLange, P.W.,
Recueil Trav. chim. Pays-Bas 38, 103 (1919)
- 15) Doebner, O., W. v. Miller,
Ber. dtsh. chem. Ges. 14, 2812 (1881)
- 16) Drake, N.L., Y.T. Pratt,
J. Amer. chem. Soc. 73, 544 (1951)
- 17) Ehrhardt, G., R. Ruschig,
Arzneimittel, Bd. 2, Verlag Chemie, Weinheim/
Bergstr. 1968
- 18) Elderfield, R.C.,
J. Amer. chem. Soc. 68, 1584 (1946)
- 19) Elderfield, R.C.,
Heterocyclic Compounds, Vol. IV,
John Wiley and Sons, New York 1952
- 20) Elslager, E.F.,
Progress in Malaria Chemotherapy, Part 1,
Repository Antimalarial Drugs, in: E. Jucker,
Fortschritte der Arzneimittelforschung, Bd. 13, S. 170,
Birckhäuser Verlag, Basel und Stuttgart, 1969

- 21) Eislager, E.F., M.P. Hutt, L.M. Werbel,
J. heterocycl. Chem. 6, 99 (1969)
- 22) Experimental Malaria,
Military Med. 134, Special Issue No.10, Sept. 1969
- 23) Fairley, N.H., A.W. Woodruff, J.H. Walters,
Recent Advances in Tropical Medicine, 3.Aufl.,
S. 101, J. & A. Churchill Ltd., London 1961
- 24) Fink, E., P. Nickel, O. Dann,
Arzneimittel-Forsch. 20, 1775 (1970)
- 25) Fink, E.,
Privatmitteilung
- 26) Furst, A., R.C. Berlo, S. Hooton,
Hydrazine as a Reducing Agent for Organic Compounds,
in: Chem. Reviews 65, 51 (1965)
- 27) Greenberg, J., D.J. Taylor and E.S. Josephson,
J. infect. Diseases 88, 163 (1951)
- 28) Gulland, J.M.,
J. chem. Soc. (London) 1929, 2924;
ref. C. 1930 I, 1306
- 29) Hahn, F.E., R.L. O'Brien, J. Ciak, J.L. Allison
and J.G. Olenik,
Military Med. 131, Suppl., 1071 (1966)
- 30) Hölzel, W.-R.,
Dissertation, Erlangen 1971
- 31) Ignatov, V.A., S.M. Shein,
Zh. Organ. Khim. 1(11), 1951 (1963);
ref. C.A. 64, 7987 a
- 32) Josephson, E.S., J. Greenberg, D.J. Taylor,
H.L. Bami,
J. Pharmacol. exp. Therapeut. 103, 7 (1951)

- 33) Josephson, E.S., D.J. Taylor, J. Greenberg
and A.P. Ray,
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 76, 700 (1951)
- 34) Kikuth, W.,
Dtsch. med. Wschr. 79, 1401 (1954)
- 35) Kontek, B., K. Setinek,
Collect. Czech. Chem. Comm. 33(3), 866 (1968);
ref. C.A. 68, 86 633 x (1968)
- 36) Kuhn, R., H.J. Haas,
Angew. Chem. 67, 785 (1955)
- 37) Landquist, J.K.,
J. chem. Soc. (London) 1951, 1038
- 38) Levkov, J.J., N.N. Sveslikov, J.N. Gorbacheva,
N.S. Barvyn, T.V. Krasnova,
Zhuv. Obsheei Khim. 24, 280 (1954);
ref. C.A. 49, 4628 e (1955)
- 39) Lüttringhaus, A.,
C. 1937 IIa, 984
- 40) Manske, F.G., J.W. Porter,
The Chemistry of Quinolines, in: Chem. Reviews
30, 113 (1942)
- 41) Meerwein, H.,
Äther, in: Houben-Weyl, Methoden der organischen
Chemie, 4. Aufl., VI/3, S. 76 und 173,
G. Thieme Verlag, Stuttgart 1965
- 42) Merck, E., AG,
Anfärbereagenzien für Dünnschicht- und Papier-
chromatographie, Darmstadt
- 43) Mottier, M.,
Arch. Sci. physiques natur., Geneve [5] 16, 193;
ref. C 1935 I, 3278

- 44) Münch, U.,
Dissertation, Erlangen 1972
- 45) Newton, B.A.,
Advan. Pharmacol. Chemotherapy 8, 159 (1970)
- 46) Nickel, P.,
Habilitationsschrift, Erlangen 1969
- 47) Nickel, P., L. Schrimpl, E. Fink, O. Dann,
Liebigs Ann. Chem. 744, 119 (1971)
- 48) Nickel, P.,
Privatmitteilung
- 49) Nishino, J., A. Nishikura, N. Kuroki, K. Konishi,
Yuki Gosei Kagaku Kyokai Shi 17, 159 (1959);
Ref. C.A. 53, 8631 g (1959)
- 50) Ogata, Y., M. Okano,
Repts. Inst. Chem. Research, Kyoto Univ.
17, 133 (1949);
ref. C.A. 46, 1487 d (1952)
- 51) Org. Syntheses,
a) 25, 9
b) 26, 45
- 52) Organikum,
4. Aufl., S. 278, VEB Deutscher Verlag der Wissen-
schaften, Berlin 1964
- 53) Page, D.F., R.O. Clinton,
J. org. Chemistry 27, 218 (1962)
- 54) Palomaa, M.H., A. Kenetti,
Ber. dtsch. chem. Ges. 64, 798 (1931)
- 55) Paulus, H.,
Privatmitteilung

- 56) P e t e r s, W.,
Chemotherapy and Drug Resistance in Malaria,
Academic Press, London und New York 1970
- 57) P o p p, F.D., W.E. M c E w e n,
Polyphosphoric Acid as a Reagent in Organic
Chemistry,
in: Chem. Reviews 58, 321 (1958) und zwar S. 336.
- 58) P o r t e r, T.H., F.S. S k e l t o n and K. F o l k e r s,
J. med. Chem. 14, 1029 (1971)
- 59) P o r t e r, T.H., F.S. S k e l t o n, K. F o l k e r s,
J. med. Chem. 15, 34 (1972)
- 60) P r a t t, M.G., S. A r c h e r,
J. Amer. chem. Soc. 70, 4065 (1948)
- 61) P r e i ß i n g e r, L.,
Dissertation, Erlangen 1970
- 62) R a s t, K.,
Bestimmung des Molekulargewichtes von niedermole-
kularen Stoffen, in: Houben-Weyl, Methoden der
organischen Chemie, 4. Aufl., Bd. III/1, 362,
G. Thieme Verlag, Stuttgart 1955
- 63) R e i t s e m a, R.H.,
The Chemistry of 4-Hydroxyquinolines,
in: Chem. Reviews 43, 43 (1948)
- 64) R o b e r t s, E., E.E. T u r n e r,
J. chem. Soc. (London) 1927, 1832
- 65) R o b i n s o n, R., J.C. S m i t h,
J. chem. Soc. (London) 1926, 394
- 66) S a n i n, P.I., A.V. U l ' y a n o v a,
Doklady Akad. Nauk 108, 274 (1956);
ref. C.A. 50, 14 618 fg (1956)

- 67) Schenker, E.,
Angew. Chem. 73, 81 (1961)
- 68) Schneider, J., M. Bouvry, J. Le Quellec,
International Colloquium on Plasmodium berghei,
Institut of Tropical Medicine "Prince Leopold",
Antwerpen (Dezember 1964)
- 69) Schnitzer, R.J.,
Drug Resistance of Protozoa, in: D.R. Lincicome,
International Review of Tropical Medicine,
2, 239, Academic Press, New York und London 1963
- 70) Schock, R.U.,
J. Amer. chem. Soc. 79, 1672 (1957)
- 71) Schönhöfer, F.,
Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem. 274, 1 (1942)
- 72) Schönhöfer, F., W. Schulemann,
a) Belg. Pat. 614.245; Dtsch. Bundes-Pat. 1.186.861
v. 7.10.1965 (Anmeldg. 24.2.1961);
ref. C.A. 58, 3405 f (1963)
b) Franz. Pat. M 2433; ref. C.A. 61, 13 290 h (1964)
- 73) Schönhöfer, F.,
Privatmitteilung
- 74) Schrimpl, L.,
Dissertation, Erlangen 1968
- 75) Schröter, R.,
Amine durch Reduktion, in: Houben-Weyl, Methoden
der organischen Chemie, 4. Aufl., Bd. XI/1,
a) S. 394
b) S. 454
G. Thieme Verlag, Stuttgart 1957
- 76) Siho, D.,
J. chem. Soc. (Japan) 65, 135 (1944);
ref. C.A. 41, 3799i (1947)

- 77) Stahl, E.,
Dünnschicht-Chromatographie, ein Laboratoriums-
handbuch, 2. Aufl., Springer Verlag, Berlin-
Heidelberg-New York 1967
- 78) Tigertt, W.D.,
Military Med. 131, Suppl., 853 (1966)
- 79) Vasil'ev, V.G., E.N. Kharlamova,
Doklady Akad. Nauk SSSR 133, 152 (1960);
ref. C.A. 55, 27 000 f (1961)
- 80) Weißberger, A., R. Sängerswald,
C. 1930 I, 2848
- 81) Whichard, L.P., C.R. Morris, J.M. Smith,
D.J. Holbrook,
Mol. Pharmacol. 4, 630 (1968);
ref. C.A. 70, 10 338 a
- 82) WHO Chronicle,
23, 516 (1969)
- 83) WHO Chronicle,
24, 395 (1970)
- 84) Wiselogle, F.Y.,
A Survey of Antimalarial Drugs 1941-1945,
J.W. Edwards, Ann Arbor, Michigan, 1946
- 85) Yale, H.L., J. Bernstein,
J. Amer. chem. Soc. 70, 254 (1948)
- 86) Zimmermann, R.,
Dissertation, Erlangen 1971

LEBENS LAUF

Am 1. August 1942 wurde ich, Helmut Hettche, als viertes von fünf Kindern des Dozenten Hans Otto Hettche und seiner Ehefrau Margarete Hettche, geb. Adam, in München geboren. Im Herbst des Jahres 1948 wurde ich in Geisenfeld an der Ilm eingeschult, ab Mai 1950 besuchte ich die Volksschule in Stockdorf bei München und ab November 1951 die Heidberg-Schule in Hamburg-Langenhorn, von der ich Ostern 1954 in die Wissenschaftliche Oberschule für Jungen und Mädchen im Alstertal in Hamburg - Fuhlsbüttel überwechselte. Dort legte ich im Februar 1961 die Reifeprüfung ab. Meine Lehrzeit als Apothekerpraktikant absolvierte ich in der Apotheke des Allgemeinen Krankenhauses Heidberg in Hamburg-Langenhorn bei Herrn Apotheker Dr. Wendland und in der Rathaus-Apotheke Hamburg bei Herrn Apotheker Dr. Klie. Nach dem pharmazeutischen Vorexamen, das ich im März 1963 in Hamburg ablegte, begann ich mit dem Studium der Pharmazie an der Universität Erlangen-Nürnberg, das ich nach neun Semestern im August 1967 mit der pharmazeutischen Staatsprüfung abschloß. Im Anschluß daran leistete ich meine halbjährige Kandidatenzeit in der Adler-Apotheke in Essen-Steele bei Herrn Apotheker Schürholz ab. Seit Mai 1968 arbeite ich als Doktorand und wissenschaftliche Hilfskraft im Institut für Angewandte Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg unter der Leitung von Herrn Professor Dr. O. Dann. Seit November 1969 bin ich mit der Verwaltung einer wissenschaftlichen Assistentenstelle betraut.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990